



(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 9 月 19 日 (19.09.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/072145 A1

(51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/341, 31/426, 31/4402, 31/4406, 31/41, 31/427, 31/4439, 31/4245, C07D 307/64, 277/36, 213/71, 403/12, 417/12, 401/12, 413/12, 405/12, A61P 43/00, 25/24

三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/02359

(74) 代理人: 大家 邦久 (OHIE, Kunihiisa); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町 2 丁目 2 番 6 号 堀口第 2 ビル 7 階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2002 年 3 月 13 日 (13.03.2002)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2001-73011 2001 年 3 月 14 日 (14.03.2001) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

添付公開書類:

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 野中 重幸 (NONAKA, Shigeyuki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府 三島郡 島本町桜井 3 丁目 1 番 1 号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP). 丸山 隆幸 (MARUYAMA, Takayuki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDIES FOR DEPRESSION CONTAINING EP<sub>1</sub> ANTAGONIST AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: EP<sub>1</sub> アンタゴニストを有効成分として含有するうつ病の治療剤

(57) Abstract: Remedies and/or preventives for depression containing as the active ingredient a compound (an EP<sub>1</sub> antagonist) having antagonism to EP<sub>1</sub> receptor which is one of prostaglandin E<sub>2</sub> receptor subtypes. The EP<sub>1</sub> antagonist is useful in treating depression (for example, endogenous depression, reactive depression, weatherproof depression, neurogenic depression, depression associating organic mental disorder).

(57) 要約:

プロスタグランジン E<sub>2</sub> 受容体サブタイプの一つである EP<sub>1</sub> 受容体に対して拮抗作用を有する化合物 (EP<sub>1</sub> アンタゴニスト) を有効成分とするうつ病の治療および/または予防剤。

EP<sub>1</sub> アンタゴニストは、うつ病 (例えば内因性うつ病、反応性うつ病、耐候性うつ病、神経性うつ状態、脳基質性精神障害のうつ状態) の治療に有用である。



WO 02/072145 A1

## 明 細 書

EP<sub>1</sub>アンタゴニストを有効成分として含有するうつ病の治療剤

## 5 技術分野

本発明は、EP<sub>1</sub>アンタゴニストを有効成分として含有するうつ病の治療剤に関する。

## 背景技術

- 10 プロスタグランジンE<sub>2</sub>（以下、PGE<sub>2</sub>と略記する。）は、アラキドン酸カスケード中の代謝産物として知られており、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。

- 近年の研究の中で、PGE<sub>2</sub>受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大別して4つあり、それぞれ、EP<sub>1</sub>、EP<sub>2</sub>、EP<sub>3</sub>、EP<sub>4</sub>と呼ばれている（Negishi M. et al, J. Lipid Mediators Cell Signaling, 12, 379-391 (1995)）。

- PGE<sub>2</sub>は、その生理活性が多岐にわたるため、目的とする作用以外の作用が副作用となってしまう欠点を有しているが、それぞれのサブタイプの役割を調べ、そのサブタイプのみにより有効な化合物を得ることによって、この欠点を克服する研究が続けられている。

- これらのサブタイプのうち、EP<sub>1</sub>サブタイプは、発痛、発熱、利尿に関与していることが知られている（Br. J. Pharmacol., 1994, 112, 735-40, European J. Pharmacol., 152 (1988) 273-279, Gen Pharmacol., Sep 1992, 23 (5) p805-809 参照。）。そのため、この受容体に拮抗することは、鎮痛剤、解熱剤、頻尿の治療剤として有効であると考えられている。

また、EP<sub>1</sub>アンタゴニストは、大腸粘膜異常腺窩および腸内ポリープ形成の抑制作用があり、抗ガン作用を示すことが知られている（W000/69465号参照）。

うつ病は、さまざまな要因が絡み合って引き起こされ、その病態生理は未だ十分解明されていない。しかし、これまでにモノアミン再取り込み阻害作用やモノアミン酸化酵素（MAO）阻害作用を有する薬剤が抗うつ作用を示し、モノアミン神経系の異常がうつ病発症に大きな役割を果たしていると考えられている。

抗うつ剤としては、ヒドラジン誘導体をはじめとするMAO阻害剤、ノルアドレナリン（NA）とセロトニン（5-HT）の再取り込み阻害剤などの感情興奮剤、ベンゾジアゼピン誘導体をはじめとする感情調整剤やメラロランを始めとする精神刺激剤などが知られている。MAO阻害剤は重篤な肝障害や高血圧クリーゼのために用いられなくなったが、イミプラミンに代表される従来の三環系抗うつ薬の副作用（口渇、眠気、めまい、排尿障害などの各種受容体遮断作用に基づくもの）を改善した新しいタイプのNAと5-HTの再取り込み阻害剤が用いられている。一方、EP<sub>1</sub>受容体とうつ病発症との関係、およびEP<sub>1</sub>アンタゴニストが実際に抗うつ作用を有することは、これまで実験的に確認されていなかった。

## 20 発明の開示

本発明者らは、EP<sub>1</sub>アンタゴニストを用いて様々な実験を行ない、脳内のEP<sub>1</sub>受容体の役割の検討を重ねた結果、EP<sub>1</sub>アンタゴニストが抗うつ作用を有することを見出し、本発明を完成した。先にも述べたように、EP<sub>1</sub>受容体ノックアウトマウスで脳内のドーパミン量が上昇することは知られていたが、EP<sub>1</sub>アンタゴニストが実際に抗うつ作用を有することは、確認されていなかった。

すなわち、本発明は、プロスタグランジンE<sub>2</sub>受容体サブタイプであるEP<sub>1</sub>受容体に対して拮抗作用を有する化合物からなるうつ病（内因性うつ病、反応性うつ病、耐候性うつ病、神経性うつ状態、脳基質性精神障害のうつ状態など）の治療剤および／または予防剤に関する。

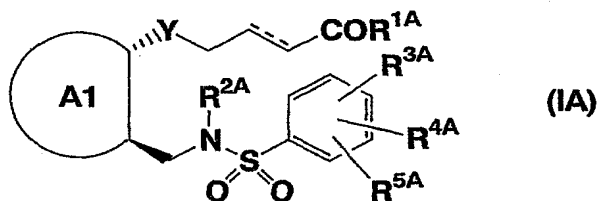
- 5 本発明に用いられるEP<sub>1</sub>アンタゴニストは、PGE<sub>2</sub>受容体のサブタイプであるEP<sub>1</sub>受容体に結合し、拮抗作用を示す化合物であり、より好ましくは特異的にEP<sub>1</sub>受容体に結合し拮抗作用を示す化合物である。

本発明に用いられる、EP<sub>1</sub>受容体に対して拮抗作用を有する化合物としては、現在までに知られているEP<sub>1</sub>アンタゴニストだけでなく将来見出される

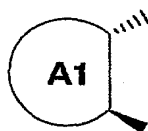
- 10 いかなるEP<sub>1</sub>受容体拮抗剤も含まれる。

EP<sub>1</sub>アンタゴニストはいずれも好ましいが、その中でも好ましいEP<sub>1</sub>アンタゴニストとしては、例えば、

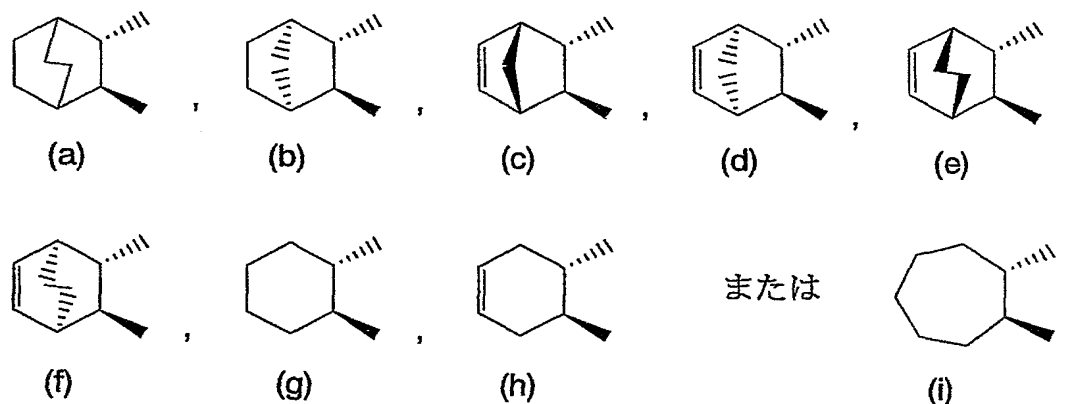
- (1) EP878465 号明細書に記載の、一般式 (IA)



- 15 (式中、

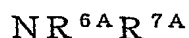


は、式



で示される基を表わし、

$R^{1A}$ は、水酸基、C 1～4 アルコキシ基または一般式




- 5 (式中、 $R^{6A}$ および $R^{7A}$ は各々独立して、水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。) で表わされる基を表わし、

$R^{2A}$ は、水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わし、

$R^{3A}$ および $R^{4A}$ は、C 1～4 アルキル基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、

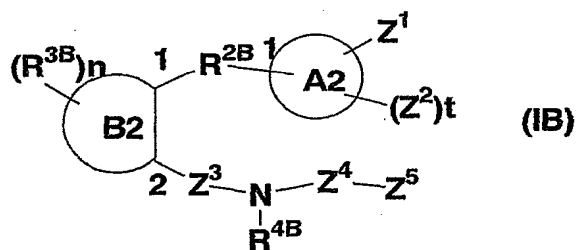
- 10  $R^{5A}$ は水素原子、C 1～4 アルキル基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、

Yはシスービニレンまたはトランスービニレンを表わし、

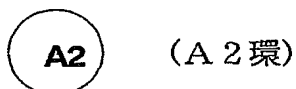
 は、単結合または二重結合を表わす。)

で示される化合物、その非毒性塩またはシクロデキストリン包接化合物、

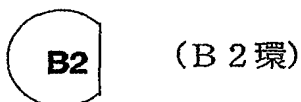
- 15 (2) W098/27053 号明細書に記載の、一般式 (I B)



(式中、



および



5

は、それぞれ独立して、C 5 ~ 1 5 炭素環または、1 個または 2 個の酸素、硫黄または窒素原子を有する 5 ~ 7 員の複素環を表わし、

$Z^1$  は、

—COR<sup>1B</sup>、

10 —C 1 ~ 4 アルキレン—COR<sup>1B</sup>、

—CH=CH—COR<sup>1B</sup>、

—C≡C—COR<sup>1B</sup>、

—O—C 1 ~ 3 アルキレン—COR<sup>1B</sup>、

(式中、R<sup>1B</sup>は、水酸基、C 1 ~ 4 アルコキシまたはNR<sup>6B</sup>R<sup>7B</sup> (式中、R<sup>6B</sup>およびR<sup>7B</sup>は独立して水素原子またはC 1 ~ 4 アルキルを表わす。)) で示される基を表わす。)、または

15

—C 1 ~ 5 アルキレン—OHで示される基を表わし、

$Z^2$ は、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル、C 1 ~ 4 アルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、水酸基またはCO

$R^{1B}$  (式中、 $R^{1B}$ は、前記と同じ意味を表わす。) で示される基を表わし、

$Z^3$ は、単結合またはC 1～4アルキレンを表わし、

$Z^4$ は、 $SO_2$ またはCOを表わし、

$Z^5$ は、

5 (1) C 1～8アルキル、C 2～8アルケニル、C 2～8アルキニル、

(2) フェニル、C 3～7シクロアルキル、1～2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環、

(3) フェニルまたはC 3～7シクロアルキルで置換されたC 1～4アルキル、C 2～4アルケニルまたはC 2～4アルキニル

10 (上記(2) および(3) 中のフェニル、C 3～7シクロアルキル、1～2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環は、1～5個の $R^{5B}$ 基(複数の $R^{5B}$ 基は、独立して水素原子、C 1～6アルキル、C 1～6アルコキシ、C 1～6アルキルチオ、ニトロ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたは水酸基を表わす。) で置換されていてもよい。) を表わし、

$R^{2B}$ は、 $CONR^{8B}$ 、 $NR^{8B}CO$ 、 $CONR^{8B}-C 1\sim 4$ アルキレン、C 1～4アルキレン- $CONR^{8B}$ 、 $NR^{8B}CO-C 1\sim 4$ アルキレン、C 1～4アルキレン- $NR^{8B}CO$ 、C 1～3アルキレン- $CONR^{8B}-C 1\sim 3$ アルキレン、C 1～3アルキレン- $NR^{8B}CO-C 1\sim 3$ アルキレン(各式中、

20  $R^{8B}$ は、水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。) 、酸素原子、硫黄原子、 $NZ^6$  (式中、 $Z^6$ は水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。) 、 $Z^7-C 1\sim 4$ アルキレン、C 1～4アルキレン- $Z^7$ 、C 1～3アルキレン- $Z^7-C 1\sim 3$ アルキレン(式中、 $Z^7$ は、酸素原子、硫黄原子または $NZ^6$  (式中、 $Z^6$ は前記と同じ意味を表わす。) を表わす。) で示される基、CO、C  
25 O-C 1～4アルキレン、C 1～4アルキレン-CO、C 1～3アルキレン-CO-C 1～3アルキレン、C 2～4アルキレン、C 2～4アルケニレン、



C 2 ~ 4 アルキニレンを表わし、

R<sup>3B</sup>は、水素原子、C 1 ~ 6 アルキル、C 1 ~ 6 アルコキシ、C 1 ~ 6 アルキルチオ、ニトロ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、水酸基またはヒドロキシメチルを表わし、

5 R<sup>4B</sup>は、

(1) 水素原子、

(2) C 1 ~ 8 アルキル、C 2 ~ 8 アルケニル、C 2 ~ 8 アルキニル、

(3) 1 ~ 2 個のCOOZ<sup>8</sup>、CONZ<sup>9</sup>Z<sup>10</sup>、OZ<sup>8</sup>基（各基中、Z<sup>8</sup>、Z<sup>9</sup>、Z<sup>10</sup>は、それぞれ独立して水素原子またはC 1 ~ 4 アルキルを表わす。）

10 C 1 ~ 4 アルコキシ—C 1 ~ 4 アルコキシからなる群から選ばれる基によって置換されたC 1 ~ 6 アルキル、

(4) C 3 ~ 7 シクロアルキル、

(5) フェニルまたはC 3 ~ 7 シクロアルキルで置換されたC 1 ~ 4 アルキル、C 2 ~ 4 アルケニルまたはC 2 ~ 4 アルキニル

15 (上記(4) および(5) 中のフェニル、C 3 ~ 7 シクロアルキルは、1 ~ 5 個のR<sup>5B</sup>基(R<sup>5B</sup>は前記と同じ意味を表わす。)で置換されていてもよい。)を表わし、

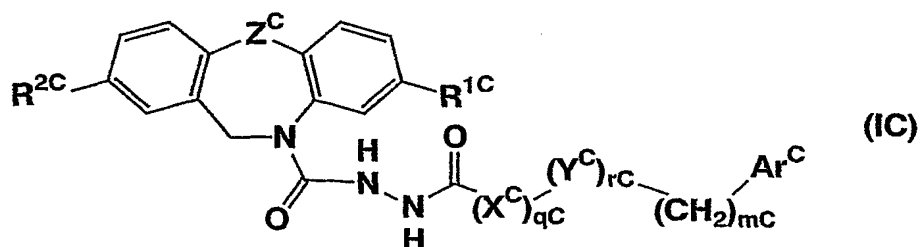
n および t は、それぞれ独立して1 ~ 4 の整数を表わす。

ただし、(1) R<sup>2B</sup> および R<sup>3B</sup> は、それぞれB 2 環の1 位および2 位しか結合せず、

20

(2) A 2 環がベンゼン環を表わし、かつ(Z<sup>2</sup>)<sub>1</sub>がCOR<sup>1B</sup>を表わさない時、Z<sup>1</sup>はA 2 環であるベンゼン環の3 または4 位しか結合しないものとする。)で示される化合物、

(3) W092/19617 号に記載の、一般式 (I C)



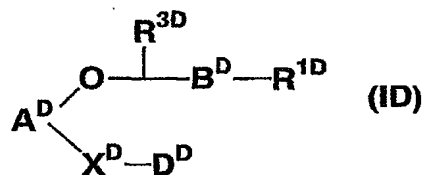
- (式中、 $R^{1C}$ は、水素原子、ハロゲン原子または $-CF_3$ であり、  
 $R^{2C}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $-OH$ または $-OCH_3$ であり、  
 $Z^C$ は、酸素原子、硫黄原子、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり、  
5  $X^C$ は、 $-CH=CH-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CHF-$ 、 $-(CH_2)_{nC}-$ または  
 $-(CH_2)_{pC}-CH=CH-$ であり、  
 $Y^C$ は、 $-CH(OH)-$ 、 $-NR^{3C}-$ 、硫黄原子、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ または酸素原子であり、  
 $qC$ は0または1であり、  
10  $rC$ は0または1であり(ただし、下記(1)、(2)または(3)の時  
 $rC$ は0ではない：  
(1)  $X^C$ が $-CH=CH-$ 、 $-(CH_2)_{nC}-$ または $-(CH_2)_{pC}-CH=CH-$ であり、 $qC$ が1であり、そして $Ar^C$ がイミダゾールまたはフェニルである、  
15 (2)  $X^C$ が $-(CH_2)_{nC}-$ であり、 $qC$ が1であり、 $nC$ が1であり、そして  
 $Ar^C$ がハロゲン原子、メチルまたはアルコキシで置換されエチルフェニル  
である、または  
(3)  $qC$ が1であり、 $mC$ が1, 2, 3, 4, 5または6であり、そして  
 $Ar^C$ がイミダゾールイルまたはフェニルである。)、  
20  $mC$ は、0~6であり(ただし、 $X^C$ が $-(CH_2)_{nC}-$ であり、 $qC$ が1  
であり、 $Y^C$ が酸素原子、硫黄原子、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であ  
り、そして $Ar^C$ がフェニルである場合には $mC$ は0ではない)、  
 $nC$ は、1~6の整数であり、

p C は、1～6の整数であり；

R<sup>3C</sup>は、水素原子またはt-ブチルオキシカルボニルであり、そして

A r<sup>C</sup>は、アリール、アルキル-置換アリールまたはアリール-置換アリールである)で示される化合物、

5 (4) W096/06822号に記載の、一般式 (ID)



(式中、A<sup>D</sup>は、置換されていてもよい、8～10員の二環式ヘテロアリール、5～6員ヘテロアリール、ナフチルまたはフェニルであり(ただし、結合基-OCH(R<sup>3D</sup>)-および-X<sup>D</sup>-は環炭素原子上で相互に1, 2の位置関係  
10 にある。))、

B<sup>D</sup>は、置換されていてもよい5～6員ヘテロアリール環系または置換されていてもよいフェニルであり、

D<sup>D</sup>は、置換されていてもよい、ピリジル、ピラジニル、ピリミジル、ピリダジニル、ピロリル、チエニル、フリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチ  
15 アゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはフェニルであり、

X<sup>D</sup>は、式-(CHR<sup>4D</sup>)<sub>nD</sub>-または-(CHR<sup>4D</sup>)<sub>pD</sub>CR<sup>4D</sup>=CR<sup>4D</sup>(CHR<sup>4D</sup>)<sub>qD</sub>-であり、式中のnDは1～3であり、pDおよびqDは共に0であるか、またはpDおよびqDのいずれか一方が1で他方が0であり、

R<sup>1D</sup>は、環B<sup>D</sup>上で、6員環中では結合基-OCH(R<sup>3D</sup>)-と1, 3または1, 4の位置関係にあり、5員環中では結合基-OCH(R<sup>3D</sup>)-と1, 3の位置関係にあり、かつカルボキシ、カルボキシ-C1～C3-アルキル、  
20 テトラゾリル、テトラゾリル-C1～C3-アルキル、テترون酸、ヒドロキサム酸、スルホン酸であるか、または

$R^{1D}$ は、式- $CONR^{aD}R^{a1D}$ （式中、 $R^{aD}$ は水素原子またはC1～C6  
 -アルキルであり、 $R^{a1D}$ は水素原子、または置換されていてもよい、C1～  
 C6アルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6アルキニル、C3～C7  
 シクロアルキル、C3～C7シクロアルキル-C1～6アルキル、C3～C  
 5 7シクロアルキル-C2～C6アルケニル、C3～C7シクロアルキル-C  
 2～C6アルキニル、C5～C7-シクロアルケニル、C3～C7-シクロ  
 アルケニル-C1～C6-アルキル、C5～C7-シクロアルケニル-C2  
 ～C6-アルケニル、C5～C7-シクロアルケニル-C2～C6-アルキ  
 ニル、5～6員の飽和もしくは部分的飽和複素環により置換されたC1～C  
 10 3-アルキル、5～6員の飽和もしくは部分的飽和複素環または5～6員ヘ  
 テロアリアルであるか、または $R^{aD}$ および $R^{a1D}$ は、それらが結合されてい  
 るアミド窒素（ $NR^{aD}R^{a1D}$ ）と共にアミノ酸残基もしくはそのエステルを  
 形成する。）であり、

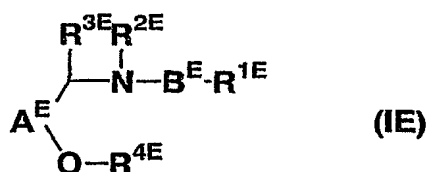
または $R^{1D}$ は、式- $CONHSO_2R^{bD}$ （式中、 $R^{bD}$ は、置換されていて  
 15 もよい、C1～C6アルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6アルキニ  
 ル、C3～C7シクロアルキル-C1～C6アルキル、C3～C7シクロア  
 ルキル-C2～C6アルケニル、C3～C7シクロアルキル-C2～C6ア  
 ルキニル、C3～C7シクロアルケニル-C1～C6アルキル、C3～C7  
 シクロアルケニル-C2～C6アルケニル、C3～C7シクロアルケニル-  
 20 C2～C6アルキニル、5～6員ヘテロアリアル、5～6員ヘテロアリアル  
 -C1～6アルキル、フェニル、フェニル-C1～6アルキル、5～6員飽  
 和もしくは部分的飽和複素環または5もしくは6員飽和もしくは部分的飽和  
 複素環-C1～C6アルキルである。）であり、

$R^{3D}$ は水素原子またはC1～C4アルキルであり、

25  $R^{4D}$ は水素原子またはC1～C4-アルキルである。）で示される化合物  
 （ただし、4-（2-ベンジル-3-ヒドロキシ-4-ホルミルフェノキシ

- メチル) - 3 - メトキシ安息香酸および 4 - (2 - (3 - フェニルプロペ-  
2 - エン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - ホルミルフェノキシメチル -  
3 - メトキシ安息香酸を除く。)、またはこれらの N - オキシドまたは環硫  
黄の S - オキシド、これらの製薬学的に認容される塩、生体内で加水分解可  
5 能なエステルまたはアミド、

(5) W097/00863 号記載の、一般式 (I E)



(式中、A<sup>E</sup>は、置換されていてもよい下記の基である：

- 少なくとも 2 個の隣接した環炭素原子を有するフェニル、ナフチル、ピリジ  
10 ル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、チエニル、チアゾリル、オキ  
サゾリルまたはチアジアゾリル (この場合には、-CH (R<sup>3E</sup>) N (R<sup>2E</sup>)  
B<sup>E</sup>-R<sup>1E</sup>および-O R<sup>4E</sup>基は、環炭素原子上で相互に 1, 2 に位置関係に  
あり、かつ O R<sup>4E</sup>結合基に対してオルト (-CH R<sup>3E</sup> N R<sup>2E</sup>-結合基を基準  
として 3 位) の位置の環原子は置換されていない。)、

- 15 B<sup>E</sup>は、置換されていてもよい下記の基である：

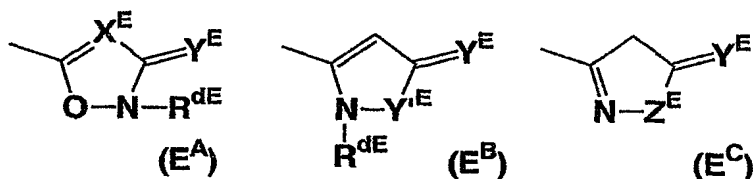
フェニル、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、チエニル、チアジアゾリ  
ル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリダジニルまたはピリミジル、

- R<sup>1E</sup>は、環 B<sup>E</sup>上で -CH (R<sup>3E</sup>) N (R<sup>2E</sup>) - 結合基に対して 1, 3 ま  
たは 1, 4 の位置関係にあり、かつ R<sup>1E</sup>は、カルボキシ、カルボキシ C 1 ~  
20 3 アルキル、テトラゾリル、テトラゾリル C 1 ~ 3 アルキル、テトロン酸、  
ヒドロキサム酸、スルホン酸であるか、または R<sup>1E</sup>は、式 -CONR<sup>aE</sup>R<sup>a1E</sup>  
(R<sup>aE</sup>は水素原子または C 1 ~ 6 アルキルであり、かつ R<sup>a1E</sup>は水素原子、  
C 1 ~ 6 アルキル (このアルキルは、ハロゲン原子、アミノ、C 1 ~ 4 アル

- キルアミノ、ジ-C 1～4アルキルアミノ、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、C 1～4アルコキシまたはC 1～4アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。）、C 2～6アルケニル（この場合には二重結合は1位にない）、C 2～6アルキニル（この場合、三重結合は1位にない）、
- 5 カルボキシフェニル、5～6員のヘテロシクリルC 1～3アルキル、5～6員のヘテロアリールC 1～3アルキル、5～6員のヘテロシクリルまたは5～6員のヘテロアリールであるか、または $R^{aE}$ および $R^{a1E}$ は、それらが結合しているアミド窒素（ $NR^{aE}R^{a1E}$ ）とともにアミノ酸残基またはそのエステルを形成する。）であるか、または $R^{1E}$ は、式-CONHSO<sub>2</sub>R<sup>bE</sup>（R<sup>bE</sup>は、C 1～6アルキル（このアルキルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、C 1～4アルコキシ、アミノ、C 1～4アルキルアミノ、ジ-C 1～4アルキルアミノまたはC 1～4アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。）、C 2～6アルケニル（この場合、二重結合は1位にない）、C 2～6アルキニル（この場合、三重結合は1位にない）、
- 10 5～6員のヘテロシクリルC 1～3アルキル、5～6員のヘテロアリールC 1～3アルキル、5～6員のヘテロシクリル、5～6員のヘテロアリールまたはフェニルである。）であり、 $R^{a1E}$ 中の任意のヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、場合によってはハロゲン原子、水酸基、ニトロ、アミノ、シアノ、C 1～6アルコキシ、C 1～6アルキルS（O）<sub>pE</sub>-（pEは0、
- 15 1または2である）、C 1～6アルキルカルバモイル、C 1～4アルキルカルバモイル、ジ（C 1～4アルキル）カルバモイル、C 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、C 1～4アルコキシカルボニルアミノ、C 1～4アルカノイルアミノ、C 1～4アルカノイル（N-C 1～4アルキル）アミノ、C 1～4アルカンスルホンアミド、ベンゼンスルホンアミド、アミノスルホニル、C 1～4アルキルアミノスルホニル、ジ（C 1～4アルキル）アミノスルホニル、C 1～4アルコキシカルボニル、C 1～4アルカノイルオキシ、
- 20
- 25

C 1～6 アルカノイル、ホルミル C 1～4 アルキル、ヒドロキシミノ C 1～6 アルキル、C 1～4 アルコキシミノ C 1～6 アルキルまたは C 1～6 アルキルカルバモイルアミノで置換されていてもよく、または

- 5  $R^{1E}$  は、式  $-SO_2N(R^{cE})R^{c1E}$  ( $R^{cE}$  は、水素原子または C 1～4 アルキルであり、かつ  $R^{c1E}$  は、水素原子または C 1～4 アルキルである。) であるか、または  $r 1$  は、次の式 ( $E^A$ )、( $E^B$ ) または ( $E^C$ ) :



- で示される基であり、 $X^E$  は CH または窒素原子であり、 $Y^E$  は酸素原子または硫黄原子であり、 $Y'^E$  は酸素原子または  $NR^{dE}$  であり、かつ  $Z^E$  は  $CH_2$ 、
- 10  $NR^{dE}$  または酸素原子であり、この場合には 1 個以下の環酸素がありかつ少なくとも 2 個の環ヘテロ原子があり、上記式中、 $R^{dE}$  は水素原子または C 1～4 アルキルであり、

- $R^{2E}$  は、水素原子、場合によっては水酸基、シアノまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよい C 1～6 アルキル、C 2～6 アルケニル (この
- 15 場合、二重結合は 1 位にない)、C 2～6 アルキニル (この場合、三重結合は 1 位にはない。)、フェニル C 1～3 アルキルまたはピリジル C 1～3 アルキルであり、

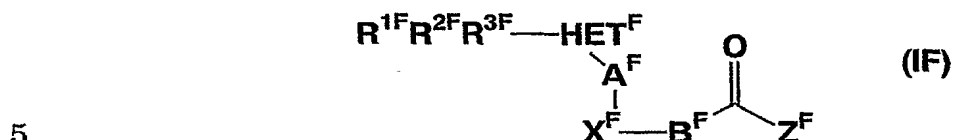
$R^{3E}$  は、水素原子、メチルまたはエチルであり、

- $R^{4E}$  は、置換されていてもよい、C 1～6 アルキル、C 3～7 シクロアルキル C 1～3 アルキルまたは C 3～7 シクロアルキルである。)
- 20

で示される化合物 (ただし、2-[2-メトキシベンジルアミノ]ピリジン-5-カルボン酸、4-[2-メトキシベンジルアミノ]安息香酸、5-[2,3-ジメトキシベンジルアミノ]-2-クロロ-3-アミノスルホニル安息

香酸および5-[2, 5-ジメトキシベンジルアミノ]-2-ヒドロキシ安息香酸を除く。)、 $-NR^{2E}-$ のN-オキシド、環硫黄のS-オキシド、その製薬学的に認容性の塩、生体内加水分解性エステルまたはアミド、

(6) W099/47497号明細書に記載の、一般式 (IF)



(式中、 $HET^F$ は酸素原子、 $S(O)_{nF}$ および $N(O)_{mF}$ から選ばれる0~3個のヘテロ原子を含んでいる5~12員の単環、二環式の芳香族環であり、

$mF$ は0または1であり、

10  $nF$ は0、1または2であり、

$A^F$ は、 $-W^F-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^{7F})-W^F-$ 、 $-W^F-C(R^{7F})_2-$ 、 $-CR^{7F}(OR^{20F})-$ 、 $-C(R^{7F})_2-$ 、 $-C(R^{7F})_2-C(OR^{20F})R^{7F}-$ 、 $-C(R^{7F})_2-C(R^{7F})_2-$ 、あるいは $-CR^{7F}=CR^{7F}-$ であり、 $W^F$ は酸素原子、 $S(O)_{nF}$ あるいは $NR^{17F}$ を表わし、

15  $X^F$ は5~10員の単環、二環式アリール、あるいは酸素原子、 $S(O)_{nF}$ および $N(O)_{mF}$ から選ばれる1~3個のヘテロ原子を有する5~10員の単環、二環式ヘテロアリールであり、 $R^{14F}$ および $R^{15F}$ で置換されていてもよく、かつ $A^F$ と $B^F$ はアリールあるいはヘテロアリールのオルト位に結合し、

20  $Y^F$ はO、 $S(O)_{nF}$ 、 $NR^{17F}$ 、単結合あるいは $-CR^{18F}=CR^{18F}-$ を表わし、

$B^F$ は $-(C(R^{18F})_2)_{pF}-Y^F-(C(R^{18F})_2)_{qF}-$ を表わし、 $pF$ および $qF$ は独立して0~3を表わし、 $Y$ が酸素原子、 $S(O)_{nF}$ 、 $NR^{17F}$ 、あるいは $-CR^{18F}=CR^{18F}-$ の時、 $pF+qF$ は0~6を表わし、 $Y^F$ が単結合の時、 $pF+qF$ は1~6を表わし、



$Z^F$ はOH、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{19F}$ を表わし、

$\text{R}^{1F}$ 、 $\text{R}^{2F}$ および $\text{R}^{3F}$ は独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルケニル- $\text{HET}^F$  ( $\text{R}^{aF}$ ) 4-9-、 $-(\text{C}(\text{CR}^{4F})_2)_{pF}\text{SR}^{5F}$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^{4F})_2)_{pF}\text{OR}^{8F}$ 、  
 5  $-(\text{C}(\text{R}^{4F})_2)_{pF}\text{N}(\text{R}^{6F})_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^{4F})_2)_{pF}\text{C}(\text{R}^{7F})_3$ 、 $-\text{COOR}^{9F}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{6F})_2$ 、あるいは $-(\text{C}(\text{R}^{4F})_2)_{pF}\text{SS}(\text{O})_{nF}\text{R}^{10F}$ を表わし、

各 $\text{R}^{4F}$ は水素原子、フッ素原子、 $\text{CF}_3$ 、低級アルキルを表わすか、あるいは2つの $\text{R}^{4F}$ が一緒になって、酸素原子、 $\text{S}(\text{O})_{nF}$ および $\text{N}(\text{O})_{mF}$ から  
 10 選ばれる1個のヘテロ原子を有していてもよい6員までの環を表わし、

各 $\text{R}^{5F}$ は独立して低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $\text{CF}_3$ 、低級アルキル- $\text{HET}^F$ 、低級アルケニル- $\text{HET}^F$ 、 $-(\text{C}(\text{R}^{18F})_2)_{pF}\text{Ph}(\text{R}^{11F})_{0-2}$ を表わし、

各 $\text{R}^{6F}$ は独立して水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{Ph}$ 、 $\text{Bn}$ を表わすか、 $\text{N}$ に結合する2つの $\text{R}^{6F}$ が一緒になって酸素原子、 $\text{S}(\text{O})_{nF}$ および $\text{N}(\text{O})_{mF}$ から選ばれる追加のヘテロ原子を有していてもよい6員までの環を表わし、  
 15

各 $\text{R}^{7F}$ は独立して水素原子、フッ素原子、 $\text{CF}_3$ 、低級アルキルを表わすか、2つの $\text{R}^{7F}$ が一緒になって、酸素原子、 $\text{S}(\text{O})_{nF}$ および $\text{N}(\text{O})_{mF}$ から選  
 20 ばれるヘテロ原子を0~2個含んでいる、3~6員の芳香族または脂肪族環を表わし、

各 $\text{R}^{8F}$ は水素原子または $\text{R}^{5F}$ を表わし、

各 $\text{R}^{9F}$ は独立して水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $\text{Ph}$ または $\text{Bn}$ を表わし、

各 $\text{R}^{10F}$ は独立して低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{Ph}(\text{R}^{11F})_{0-3}$ 、 $\text{CH}_2\text{Ph}(\text{R}^{11F})_{0-3}$ または $\text{N}(\text{R}^{6F})_2$ を表わ  
 25

し、

各  $R^{11F}$  は独立して低級アルキル、 $SR^{20F}$ 、 $OR^{20F}$ 、 $N(R^{6F})_2$ 、 $-COOR^{12F}$ 、 $-CON(R^{6F})_2$ 、 $-COR^{12F}$ 、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $NO_2$  またはハロゲン原子を表わし、

5 各  $R^{12F}$  は独立して水素原子、低級アルキルまたはベンジルを表わし、

各  $R^{13F}$  は独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、 $O$ -低級アルケニル、 $S$ -低級アルキル、 $N(R^{6F})_2$ 、 $COOR^{12F}$ 、 $CN$ 、 $CF_3$  または  $NO_2$  を表わし、

10  $R^{14F}$  および  $R^{15F}$  は独立して低級アルキル、ハロゲン原子、 $CF_3$ 、 $OR^{16F}$ 、 $S(O)_{nF}R^{16F}$  または  $C(R^{16F})_2OR^{17F}$  を表わし、

各  $R^{16F}$  は独立して水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、 $Ph$ 、 $Bn$  または  $CF_3$  を表わし、

各  $R^{17F}$  は独立して水素原子、低級アルキルまたは  $Bn$  を表わし、

各  $R^{18F}$  は独立して水素原子、フッ素原子または低級アルキルを表わすか、

15 2つの  $R^{18F}$  が一緒になって酸素原子、 $S(O)_{nF}$  および窒素原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含んでもよい、3~6員環を表わし、

各  $R^{19F}$  は独立して低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $CF_3$ 、 $HET(R^{aF})_{4-9}$ 、低級アルキル- $HET(R^{aF})_{4-9}$ 、低級アルケニル- $HET(R^{aF})_{4-9}$  を表わし、

20 各  $R^{20F}$  は独立して $H$ 、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $CF_3$  または  $Ph(R^{13F})_2$  を表わし、

各  $R^{aF}$  は独立して以下から選ばれる基を表わす：

水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $CN$ 、 $NO_2$ 、アミノ、 $C1\sim6$ アルキル、 $C2\sim6$ アルケニル、 $C2\sim6$ アルキニル、 $C1\sim6$ アルコキシ、 $C2\sim6$   
 25 アルケニルオキシ、 $C2\sim6$ アルキニルオキシ、 $C1\sim6$ アルキルアミノ、ジ( $C1\sim6$ アルキル)アミノ、 $CF_3$ 、 $C(O)C1\sim6$ アルキル、 $C(O)$

- C 2～6 アルケニル、C (O) C 2～6 アルキニル、COOH、COO (C 1～6) アルキル、COO (C 2～6) アルケニルおよびCOO (C 2～6) アルキニル (基中のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノやジアルキルアミノ中のアルキルは以下に示す基 1～3 個で置換されていてもよい：水酸基、ハロゲン原子、アリール、C 1～6 アルコキシ、C 2～6 アルケニルオキシ、C 2～6 アルキニルオキシ、CF<sub>3</sub>、CO (C 1～6) アルキル、CO (C 2～6) アルケニル、CO (C 2～6) アルキニル、COOH、COO (C 1～6) アルキル、COO (C 2～6) アルケニル、COO (C 2～6) アルキニル、NH<sub>2</sub>、NH (C 1～6) アルキルおよびN (C 1～6 アルキル)<sub>2</sub>。) で示される化合物またはそれらの非毒性塩、
- (7) W02000/20371 号明細書に記載の、一般式 (IG)



(式中、Ar<sup>1G</sup>はアリールまたはヘテロアリールを表わし、R<sup>1G</sup>またはR<sup>3G</sup>で置換されていてもよく、

- 15 R<sup>1G</sup>はY<sup>G</sup><sub>mG</sub>-R<sup>2G</sup>、Y<sup>G</sup><sub>mG</sub>-Ar<sup>3G</sup>、ハロゲン原子、N (R<sup>5G</sup>)<sub>2</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、C (R<sup>6G</sup>)<sub>3</sub>、CON (R<sup>5G</sup>)<sub>2</sub>、S (O)<sub>nG</sub>R<sup>7G</sup>、または水酸基を表わし、

- Y<sup>G</sup>はR<sup>2G</sup>またはAr<sup>3G</sup>とAr<sup>1G</sup>間との0～4個の炭素原子と酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含んでいてもよい
- 20 連結鎖を表わし、その連結鎖はCO、S (O)<sub>nG</sub>、-C=C-あるいはアセチレンを含んでいても良く、さらにR<sup>2G</sup>で置換されていてもよく、

mGは0または1を表わし、

nGは0、1または2を表わし、

- R<sup>2G</sup>は水素原子、フッ素原子、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたはヒドロキシ (C 1～6) アルキルを表わすか、2つのR<sup>2G</sup>が一緒になって6員ま
- 25

での炭素環を表わし、それはO、NおよびSから選ばれるヘテロ原子を含んでいても良く、

$Ar^{3G}$ は $R^{3G}$ で置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールを表わし、

- 5  $R^{3G}$ は $R^{4G}$ 、ハロゲン原子、ハロ(C1~6)アルキル、 $N(R^{5G})_2$ 、CN、 $NO_2$ 、 $C(R^{6G})_3$ 、 $CON(R^{5G})_2$ 、 $OR^{4G}$ 、 $SR^{4G}$ または $S(O)_{nG}R^{7G}$ を表わし、

$R^{4G}$ は水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $CHF_2$ または $CF_3$ を表わし、

- 10  $R^{5G}$ は $R^{4G}$ 、PhまたはBnを表わすか、2つの $R^{5G}$ が一緒になって、炭素原子および酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選ばれる2つまでのヘテロ原子を含有する6員までの環を表わし、

$R^{6G}$ は水素原子、フッ素原子、 $CF_3$ または低級アルキルを表わすか、2つの $R^{6G}$ が一緒になって炭素原子および酸素原子、窒素原子および硫黄原子から

- 15 選ばれる0~2個のヘテロ原子を含有する6員までの環を表わし、

$R^{7G}$ は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $N(R^{5G})_2$ 、 $Ph(R^{8G})_2$ または $CH_2Ph(R^{8G})_2$ を表わし、

$R^{8G}$ は $R^{4G}$ 、 $OR^{4G}$ 、 $SR^{4G}$ またはハロゲン原子を表わし、

- 20  $W^G$ は酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子0~2個を含有する3~6員の連結鎖を表わし、その連結鎖はCO、 $S(O)_{mG}$ 、 $C=C$ 、アセチレンを含んでいても良く、さらに $R^{9G}$ で置換されていてもよく、

$R^{9G}$ は $R^{2G}$ 、低級アルケニル、低級アルキニル、 $OR^{4G}$ または $SR^{4G}$ を表わし、

- 25  $Ar^{2G}$ は $R^{3G}$ で置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールを表わし、

$R^{10G}$ は $R^{4G}$ 、ハロゲン原子、 $N(R^{5G})_2$ 、CN、 $NO_2$ 、 $C(R^{6G})_3$ 、

$OR^{4G}$ 、 $SR^{4G}$ または $S(O)_{nG}R^{7G}$ を表わし、

$X^G$ は $W^G$ に対して $Ar^{2G}$ にオルト位で置換する連結鎖であり、0～4個の炭素原子と酸素、窒素および硫黄原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有していてもよく、 $CO$ 、 $S(O)_{nG}$ 、 $C=C$ またはアセチレンを含有してい

5 ててもよく、さらに $R^{11G}$ で置換されていてもよく、

$R^{11G}$ は $R^{9G}$ と同じ意味を表わし、

$Q^G$ は $COOH$ 、テトラゾール、 $SO_3H$ 、ヒドロキサム酸、 $CONHSO_2$ 、 $R^{12G}$ 、および $SO_2NHCOR^{12G}$ から選ばれる基を表わし、

$R^{12G}$ は $CF_3$ 、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルおよび $Z$   
10  $Ar^{4G}$ から選ばれる基を表わし、

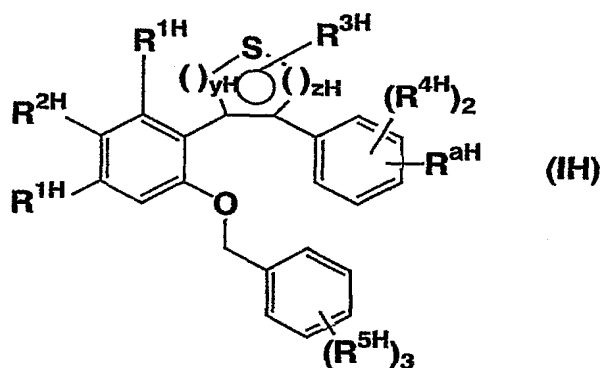
$Z^G$ は $R^{13G}$ で置換されていてもよい $C0\sim4$ の連結鎖であり、

$R^{13G}$ は $R^{9G}$ と同じ意味を表わし、

$Ar^{4G}$ は $R^{14G}$ で置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールを表わし、

15  $R^{14G}$ は $R^{10G}$ または $NHCOMe$ を表わす。) 示される化合物またはそれらの非毒性塩、

(8) W02001/19814 号明細書に記載の、一般式 (IH)



(式中、 $yH$ および $zH$ は独立して0～2を表わし、 $yH+zH$ は2であり、

20  $R^{aH}$ は

- 1) 以下から選ばれるヘテロアリール:
- a) フリル、b) ジアジニル、トリアジニルまたはテトラジニル、c) イミダゾリル、d) イソキサゾリル、e) イソチアゾリル、f) オキサジアゾリル、g) オキサゾリル、h) ピラゾリル、i) ピロリル、j) チアジアゾリル、k) チアゾリル、l) チエニル、m) トリアゾリル、n) テトラゾリル
- (これらのヘテロアリールは $R^{1H}$ およびC 1～4アルキルから選ばれる1以上の基によって置換されていてもよい)、
- 2)  $-COR^{6H}$ 、
- 3)  $-NR^{7H}R^{8H}$ 、
- 10 4)  $-SO_2R^{9H}$ 、
- 5) 水酸基、
- 6) 1以上の $R^{1H}$ で置換されていてもよいC 1～6アルコキシ、または
- 7) 1以上の $R^{1H}$ で置換されていてもよいC 1～6アルキル、C 2～6アルケニルまたはC 3～6シクロアルキル (これらは、さらに以下から選ばれる
- 15 1～3個の基で置換されていてもよい: (a)  $-COR^{6H}$ 、(b)  $-NR^{7H}R^{8H}$ 、(c)  $-SO_2R^{9H}$ 、(d) 水酸基、(e) C 1～6アルコキシあるいはハロC 1～6アルコキシ、および(f) ヘテロアリール) であり、
- $R^{aH}$ は一般式 (I H) 中に示されるチエニル基に対して1, 3または1, 4の関係でフェニルに結合し、
- 20  $R^{1H}$ 、 $R^{2H}$ 、 $R^{3H}$ 、 $R^{4H}$ および $R^{5H}$ はそれぞれ独立して、
- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子、
- 3) C 1～6アルキル、
- 4) C 1～6アルコキシ、
- 25 5) C 1～6アルキルチオ、
- 6) ニトロ、

7) カルボキシ、および

8) CN

から選ばれる基を表わし、3)～5)の基は1個以上の $R^{11H}$ で置換されていてもよく、

- 5  $R^{6H}$ は水素原子、水酸基、C1～6アルキル、C1～6アルコキシおよび $NR^{7H}R^{8H}$ から選ばれる基であり、該C1～6アルキルまたはC1～6アルコキシは1個以上の $R^{11H}$ で置換されていてもよく、

$R^{7H}$ および $R^{8H}$ は

- 1) 水素原子、
- 10 2) 水酸基、
- 3)  $SO_2R^{9H}$ 、
- 4) C1～6アルキル、
- 5) C1～6アルコキシ、
- 6) フェニル、
- 15 7) ナフチル、
- 8) フリル、
- 9) チエニル、および
- 10) ピリジル

- から選ばれる基を表わし、4)～5)の基は1個以上の $R^{11H}$ で置換されていてもよく、6)～10)の基は $R^{11H}$ およびC1～4アルキルから選ばれる1個以上の基で置換されていてもよく、

$R^{9H}$ は

- 1) 水酸基、
- 2)  $N(R^{10H})_2$ 、
- 25 3) 1個以上の $R^{11H}$ で置換されていてもよいC1～6アルキル、
- 4) フェニル、

- 5) ナフチル、
- 6) フリル、
- 7) チエニル、および
- 8) ピリジル

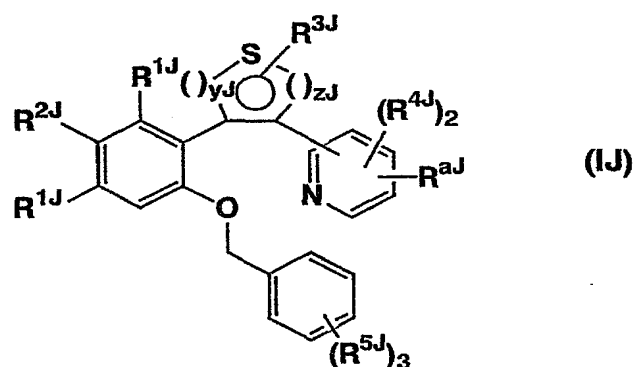
5 から選ばれる基を表わし、4) ~ 8) の基は  $R^{11H}$  および C 1 ~ 4 アルキルから選ばれる 1 個以上の基で置換されていてもよく、

$R^{10H}$  は水素原子または C 1 ~ 6 アルキルを表わし、

$R^{11H}$  はハロゲン原子、水酸基、C 1 ~ 3 アルコキシ、ニトロ、N ( $R^{10H}$ )<sub>2</sub> およびピリジルからなる基を表わす。) で示される化合物、それらの薬学的

10 に許容されうる塩、水和物またはエステル、

(9) W02001/19819 号明細書に記載の、一般式 (I J)



(式中、 $y J$  および  $z J$  は独立して 0 ~ 2 を表わし、 $y J + z J$  は 2 であり、

$R^{aJ}$  は

15 1) 以下の (a) ~ (n) から選ばれるヘテロアリアル：

- (a) フリル、(b) ジアジニル、トリアジニルまたはテトラジニル、(c) イミダゾリル、(d) イソキサゾリル、(e) イソチアゾリル、(f) オキサジアゾリル、(g) オキサゾリル、(h) ピラゾリル、(i) ピロリル、(j) チアジアゾリル、(k) チアゾリル、(l) チエニル、(m) トリア

20 ゾリル、(n) テトラゾリル (これらのヘテロアリアルは 1 ~ 3 個の  $R^{11G}$



およびC 1～4アルキルから選ばれる基によって置換されていてもよい)、

2)  $-\text{COR}^{6J}$ 、

3)  $-\text{NR}^{7J}\text{R}^{8J}$ 、

4)  $-\text{SO}_2\text{R}^{9J}$ 、

5) 水酸基、

6) 1～3個の $\text{R}^{11J}$ で置換されていてもよいC 1～6アルコキシ、および

7) 1～3個の $\text{R}^{11J}$ で置換されていてもよいC 1～6アルキル、C 2～6アルケニルまたはC 3～6シクロアルキル（これらは、さらに以下から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい：(a)  $-\text{COR}^{6J}$ 、(b)  $-\text{NR}^{7J}\text{R}^{8J}$ 、(c)  $-\text{SO}_2\text{R}^{9J}$ 、(d) 水酸基、(e) C 1～6アルコキシある

いはハロC 1～6アルコキシ、および(f) ヘテロアリール) であり、

$\text{R}^{aJ}$ は一般式(I J) 中に示されるチエニル基に対して1, 3または1, 4の関係でピリジンに結合し、

$\text{R}^{1J}$ 、 $\text{R}^{2J}$ 、 $\text{R}^{3J}$ 、 $\text{R}^{4J}$ および $\text{R}^{5J}$ はそれぞれ独立して、

15) 1) 水素原子、

2) ハロゲン原子、

3) C 1～6アルキル、

4) C 1～6アルコキシ、

5) C 1～6アルキルチオ、

20) 6) ニトロ、

7) カルボキシ、および

8) CN

から選ばれる基を表わし、3)～5)の基は1以上の $\text{R}^{11J}$ で置換されていてもよく、

25)  $\text{R}^{6J}$ は水素原子、水酸基、C 1～6アルキル、C 1～6アルコキシおよび $\text{NR}^{7J}\text{R}^{8J}$ から選ばれる基であり、C 1～6アルキルまたはC 1～6アルコ

キシは1以上の $R^{11J}$ で置換されていてもよく、

$R^{7J}$ および $R^{8J}$ は

- 1) 水素原子、
- 2) 水酸基、
- 5 3)  $SO_2R^{9J}$ 、
- 4) C1～6アルキル、
- 5) C1～6アルコキシ、
- 6) フェニル、
- 7) ナフチル、
- 10 8) フリル、
- 9) チエニル、および
- 10) ピリジル

から選ばれる基を表わし、4)～5)の基は1～3個の $R^{11J}$ で置換されていてもよく、6)～10)の基は1～3個の $R^{11J}$ およびC1～4アルキルから

- 15 選ばれる基で置換されていてもよく、

$R^{9J}$ は

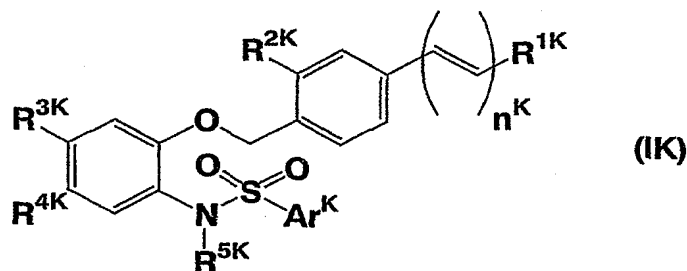
- 1) 水酸基、
- 2)  $N(R^{10J})_2$ 、
- 3) 1～3個の $R^{11J}$ で置換されていてもよいC1～6アルキル、
- 20 4) フェニル、
- 5) ナフチル、
- 6) フリル、
- 7) チエニル、および
- 8) ピリジル

- 25 から選ばれる基を表わし、4)～8)の基は1以上の $R^{11J}$ およびC1～4アルキルから選ばれる基で置換されていてもよく、

$R^{10J}$ は水素原子またはC 1～6 アルキルを表わし、

$R^{11J}$ はハロゲン原子、水酸基、C 1～3 アルコキシ、ニトロ、N ( $R^{10J}$ )<sub>2</sub>およびピリジルからなる基を表わす。)で示される化合物、それらの薬学的に許容できる塩、水和物またはエステル、および

5 (10) 一般式 (IK)



(式中、 $R^{1K}$ は、COOH、ヒドロキシメチル、5-テトラゾリル、5-オキソー1, 2, 4-オキサジゾリルまたは、5-オキソー1, 2, 4-チアジアゾリルを表わし、

10  $R^{2K}$ は、水素原子、メチル、メトキシまたはクロロを表わし、

$R^{3K}$ および $R^{4K}$ は、(1)メチルおよびメチル、(2)メチルおよびクロロ、(3)クロロおよびメチル、(4)トリフルオロメチルおよび水素原子の組み合わせを表わすか、または $R^{3K}$ および $R^{4K}$ が結合している炭素原子と一緒に、(5)シクロペンテン、(6)シクロヘキセンまたは(7)ベンゼン環を構成し、

15  $R^{5K}$ は、イソプロピル、イソブチル、2-メチル-2-プロペニル、シクロプロピルメチル、メチル、エチル、プロピル、2-プロペニルまたは2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルを表わし、

$Ar^K$ は、メチル基が置換していてもよいチアゾリル、ピリジルまたは、5-メチル-2-フリルを表わし、

20  $n^K$ は、0または1を表わす ( $R^{1K}$ が5-テトラゾリル、5-オキソー1, 2, 4-オキサジゾリルまたは5-オキソー1, 2, 4-チアジアゾリルである場合は、0を表わす。))

で示されるN-フェニル-アリアルスルホンアミド化合物、そのアルキルエステルまたはその非毒性塩、  
が挙げられる。

上記の一般式 (I A) 乃至 (I K) で示される化合物は、公知の方法で薬  
5 学的に許容される塩に変換される。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。

適当な塩として、アルカリ金属 (カリウム、ナトリウムなど) の塩、アルカリ土類金属 (カルシウム、マグネシウムなど) の塩、アンモニウム塩 (テトラメチルアンモニウムなど)、薬学的に許容される有機アミン (トリエチル  
10 ルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミンなど) の塩が挙げられる。

酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩として  
15 は、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

20 さらに、本発明化合物またはその非毒性塩は、公知の方法により水和物に変換することができる。

また、本発明化合物、その非毒性塩またはそれらの水和物は、公知の方法によりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。

本発明に用いられる具体的な化合物としては、一般式 (I A) 乃至 (I J)  
25 で示される化合物としては、W098/27053 号、EP878465 号、W092/19617 号、W096/06822 号、W097/00863 号、W099/47497 号、W000/20371 号、W02001/19814

号、W02001/19819 号明細書に記載された具体的な化合物、例えば実施例として記載の化合物等が挙げられる。

一般式 (I K) で示される化合物としては、本明細書中で実施例に示した化合物が好ましい。

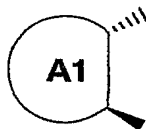
- 5 好ましくは、上記明細書中に記載された化合物中、EP<sub>1</sub>受容体に結合し、拮抗作用を示す化合物であり、より好ましくは特異的にEP<sub>1</sub>受容体に結合し拮抗作用を示す化合物である。

- 上記の一般式 (I A) 乃至 (I K) で示される化合物は、それぞれ対応する国際公開、欧州公開または日本特許出願明細書に記載された方法により製造することができる。
- 10

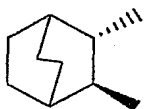
本発明のうつ病の治療および／または予防の目的を達成するためには、EP<sub>1</sub>アンタゴニストであれば特に限定されないが、以下に示される化合物が特に好ましい。

- 一般式 (I A) 乃至 (I K) で示される化合物中、一般式 (I A)、(I B) および (I K) で示される化合物が好ましい。
- 15

1) 一般式 (I A) で示される化合物中、



が、



(a)

- 20 で示される基である化合物が好ましい。

2) 一般式 (I B) で示される化合物中、

A2

および

B2

がC 5～1 5の炭素環であり、

- 5       $Z^5$ が1個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環（1～5個の $R^{5B}$ 基（複数の $R^{5B}$ 基は独立して、水素原子、C 1～6アルキル、C 1～6アルコキシ、C 1～6アルキルチオ、ニトロ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシまたは水酸基を表わす。）で置換されていてもよい。）である化合物が好ましい。
- 10    3）一般式（I K）で示される化合物中、すべての化合物が好ましいが、特に好ましくは、 $Ar^K$ 部分が、5-メチル-2-フリル、2-チアゾリル、5-メチル-2-チアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル基である化合物が好ましい。
- 具体的には、
- 15    (1) 4-〔2-〔N-イソブチル-N-（5-メチル-2-フリルスルフォニル）アミノ〕-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル〕桂皮酸、
- (2) 4-〔2-〔N-イソプロピル-N-（5-メチル-2-フリルスルフォニル）アミノ〕-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル〕安息香酸、
- (3) 4-〔2-〔N-イソブチル-N-（5-メチル-2-フリルスルフォニル）アミノ〕-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル〕安息香酸、
- 20    (4) 4-〔2-〔N-イソブチル-N-（5-メチル-2-フリルスルフォニル）アミノ〕-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル〕安息香酸、
- (5) 4-〔2-〔N-イソプロピル-N-（5-メチル-2-フリルスルフ

- オニル) アミノ] - 4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、
- (6) 4- [2- [N-イソブチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォ  
ニル) アミノ] - 4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、
- (7) 3-メチル-4- [2- [N-イソブチル-N- (5-メチル-2-フ  
5 リルスルフォニル) アミノ] - 4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]  
安息香酸、
- (8) 3-メチル-4- [2- [N-イソブチル-N- (5-メチル-2-フ  
リルスルフォニル) アミノ] - 4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル]  
安息香酸、
- 10 (9) 3-クロロ-4- [2- [N-イソブチル-N- (5-メチル-2-フ  
リルスルフォニル) アミノ] - 4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]  
安息香酸、
- (10) 3-クロロ-4- [2- [N-イソプロピル-N- (5-メチル-2-  
フリルスルフォニル) アミノ] - 4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]  
15 安息香酸、
- (11) 3-メトキシ-4- [2- [N-イソプロピル-N- (5-メチル-2-  
フリルスルフォニル) アミノ] - 4-メチル-5-クロロフェノキシメチ  
ル] 安息香酸、
- (12) 3-メチル-4- [2- [N-イソブチル-N- (5-メチル-2-フ  
20 リルスルフォニル) アミノ] - 4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香  
酸、
- (13) 3-メトキシ-4- [2- [N-イソプロピル-N- (5-メチル-2-  
フリルスルフォニル) アミノ] - 4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安  
息香酸、
- 25 (14) 3-メトキシ-4- [2- [N-イソブチル-N- (5-メチル-2-  
フリルスルフォニル) アミノ] - 4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息

香酸、

(15) 3-メトキシ-4-[2-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル]安息香酸、

5 (16) 3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸、

(17) 3-クロロ-4-[2-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル]安息

10 香酸、

(18) 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル]桂皮酸、

15 (19) 4-[2-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]桂皮酸、

(20) 4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]桂皮酸、

(21) 4-[2-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル]桂皮酸、

20 (22) 3-メチル-4-[2-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル]桂皮酸、

(23) 3-メチル-4-[2-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル]安息

25 香酸、

(24) 3-メチル-4-[2-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-



- フリルスルフォニル) アミノ] - 4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- (25) 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] - 4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- 5 (26) 4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] - 4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- (27) N-[4-クロロ-5-メチル-2-[2-メチル-4-(5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-(5-メチル-2-フリル) スルフォニルアミド、
- 10 (28) 3-メトキシ-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] - 4-メチル-5-クロロフェノキシメチル] 桂皮酸、
- (29) N-[4, 5-ジメチル-2-[2-メチル-4-(5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-(5-メチル-2-フリル) スルフォニルアミド、
- 15 (30) N-[4, 5-ジメチル-2-[2-メチル-4-(5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル-(5-メチル-2-フリル) スルフォニルアミド、
- (31) N-[4-クロロ-5-メチル-2-[4-(5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-(5-メチル-2-フリル) スルフォニルアミド、
- 20 (32) N-[4-クロロ-5-メチル-2-[4-(5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル-(5-メチル-2-フリル) スルフォニルアミド、
- 25 (33) N-[4-クロロ-5-メチル-2-[4-(5-オキソ-1, 2, 4

- ーオキサジアゾールー3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-  
イソブチルー (5-メチルー2-フリル) スルフォニルアミド、
- (34) 4- [6- [N-イソブチルーN- (5-メチルー2-フリルスルフォ  
ニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、
- 5 (35) 4- [6- [N-イソプロピルーN- (5-メチルー2-フリルスルフ  
ォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、
- (36) 4- [7- [N-イソブチルーN- (5-メチルー2-フリルスルフォ  
ニル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イルオキ  
シメチル] 安息香酸、
- 10 (37) 4- [7- [N-イソプロピルーN- (5-メチルー2-フリルスルフ  
ォニル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イルオ  
キシメチル] 安息香酸、
- (38) N- [4, 5-ジメチルー2- [2-メチルー4- (5-オキソー1,  
2, 4-オキサジアゾールー3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル]  
15 -N-イソプロピルー (5-メチルー2-フリル) スルフォニルアミド、
- (39) N- [4, 5-ジメチルー2- [2-メチルー4- (5-オキソー1,  
2, 4-オキサジアゾールー3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル]  
-N-イソブチルー (5-メチルー2-フリル) スルフォニルアミド、
- (40) N- [4, 5-ジメチルー2- [4- (5-テトラゾリル) フェニルメ  
20 チルオキシ] フェニル] -N-イソプロピルー (5-メチルー2-フリル)  
スルフォニルアミド、
- (41) N- [4, 5-ジメチルー2- [4- (5-テトラゾリル) フェニルメ  
チルオキシ] フェニル] -N-イソブチルー (5-メチルー2-フリル) ス  
ルフォニルアミド、
- 25 (42) N- [4, 5-ジメチルー2- [4- (5-オキソー1, 2, 4-オキ  
サジアゾールー3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブ

- チルー（５－メチルー２－フリル）スルフォニルアミド、
- (43) ３－メチルー４－〔２－〔Ｎ－イソブチルーＮ－（５－メチルー２－フリル）スルフォニル）アミノ〕－４－メチルー５－クロロフェノキシメチル〕桂皮酸、
- 5 (44) Ｎ－〔４，５－ジメチルー２－〔２－メトキシ－４－（５－オキソ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）フェニルメチルオキシ〕フェニル〕－Ｎ－イソブチルー（５－メチルー２－フリル）スルフォニルアミド、
- (45) Ｎ－〔４，５－ジメチルー２－〔２－メトキシ－４－（５－オキソ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）フェニルメチルオキシ〕フェニル〕
- 10 －Ｎ－イソプロピルー（５－メチルー２－フリル）スルフォニルアミド、
- (46) ４－〔６－〔Ｎ－イソブチルーＮ－（５－メチルー２－フリル）スルフォニル）アミノ〕インダン－５－イルオキシメチル〕桂皮酸、
- (47) ３－メチルー４－〔６－〔Ｎ－イソブチルーＮ－（５－メチルー２－フリル）スルフォニル）アミノ〕インダン－５－イルオキシメチル〕安息香酸、
- 15 (48) ３－メチルー４－〔６－〔Ｎ－イソブチルーＮ－（５－メチルー２－フリル）スルフォニル）アミノ〕インダン－５－イルオキシメチル〕桂皮酸、
- (49) ４－〔２－〔Ｎ－（２－メチルー２－プロペニル）－Ｎ－（５－メチルー２－フリル）スルフォニル）アミノ〕－４，５－ジメチルフェノキシメチル〕安息香酸、
- 20 (50) ３－メチルー４－〔６－〔Ｎ－イソプロピルーＮ－（５－メチルー２－フリル）スルフォニル）アミノ〕インダン－５－イルオキシメチル〕安息香酸、
- (51) ３－メチルー４－〔６－〔Ｎ－イソプロピルーＮ－（５－メチルー２－フリル）スルフォニル）アミノ〕インダン－５－イルオキシメチル〕桂皮酸、
- (52) ４－〔６－〔Ｎ－イソプロピルーＮ－（５－メチルー２－フリル）スルフォニル）アミノ〕インダン－５－イルオキシメチル〕桂皮酸、
- 25 (53) ４－〔３－〔Ｎ－イソブチルーＮ－（５－メチルー２－フリル）スルフォ

ニル) アミノ] - 2 - ナフチルオキシメチル] 安息香酸、

(54) 3, 5 - ジメチル - 4 - [2 - [N - イソブチル - N - (5 - メチル - 2 - フリルスルフォニル) アミノ] - 5 - トリフルオロメチルフェノキシメチル] 安息香酸、

5 (55) 3 - メチル - 4 - [6 - [N - (2 - メチル - 2 - プロペニル) - N - (5 - メチル - 2 - フリルスルフォニル) アミノ] インダン - 5 - イルオキシメチル] 安息香酸、

(56) 4 - [6 - [N - シクロプロピルメチル - N - (5 - メチル - 2 - フリルスルフォニル) アミノ] インダン - 5 - イルオキシメチル] - 3 - メチル

10 安息香酸、

(57) 4 - [6 - [N - イソブチル - N - (5 - メチル - 2 - フリルスルフォニル) アミノ] インダン - 5 - イルオキシメチル] - 3 - メチルベンジルアルコール、

(58) 3 - メチル - 4 - [6 - [N - メチル - N - (5 - メチル - 2 - フリルスルフォニル) アミノ] インダン - 5 - イルオキシメチル] 安息香酸、

15

(59) 4 - [6 - [N - エチル - N - (5 - メチル - 2 - フリルスルフォニル) アミノ] インダン - 5 - イルオキシメチル] - 3 - メチル安息香酸、

(60) 4 - [6 - [N - メチル - N - (5 - メチル - 2 - フリルスルフォニル) アミノ] インダン - 5 - イルオキシメチル] 桂皮酸、

20

(61) 4 - [6 - [N - エチル - N - (5 - メチル - 2 - フリルスルフォニル) アミノ] インダン - 5 - イルオキシメチル] 桂皮酸、

(62) 4 - [6 - [N - プロピル - N - (5 - メチル - 2 - フリルスルフォニル) アミノ] インダン - 5 - イルオキシメチル] 桂皮酸、

(63) 4 - [4, 5 - ジメチル - 2 - [N - (2 - メチル - 2 - プロペニル)

25

- N - (5 - メチル - 2 - フリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] - 3 - メチル安息香酸、

- (64) 4- [6- [N- (2-メチル-2-プロペニル) -N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、
- 5 (65) 4- [6- [N-シクロプロピルメチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、
- (66) 4- [6- [N- (2-プロペニル) -N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、
- (67) 3-メチル-4- [6- [N-プロピル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、
- 10 (68) 3-メチル-4- [6- [N- (2-プロペニル) -N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、
- (69) 4- [4, 5-ジメチル-2- [N-メチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] 安息香酸、
- 15 (70) 4- [4, 5-ジメチル-2- [N-エチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] 安息香酸、
- (71) 4- [4, 5-ジメチル-2- [N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) -N-プロピルアミノ] フェノキシメチル] 安息香酸、
- (72) 4- [3- [N-イソプロピル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] -3-メチル安息香酸、
- 20 (73) 4- [3- [N-イソブチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] -3-メチル安息香酸、
- (74) 4- [3- [N-イソプロピル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] 桂皮酸、
- 25 (75) 4- [3- [N-イソブチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォ

- ニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] 桂皮酸、
- (76) 3-メチル-4-[3-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] 桂皮酸、
- (77) 3-メチル-4-[3-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] 桂皮酸、
- 5 (78) 4-[4, 5-ジメチル-2-[N-[(5-メチル-2-フリル) スルフォニル]-N-2-プロペニルアミノ] フェノキシメチル] 安息香酸、
- (79) 4-[4, 5-ジメチル-2-[N-メチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル]-3-メチル安息香酸、
- 10 (80) 4-[4, 5-ジメチル-2-[N-エチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル]-3-メチル安息香酸、
- (81) 4-[4, 5-ジメチル-2-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)-N-プロピルアミノ] フェノキシメチル]-3-メチル安息香酸、
- (82) 4-[4, 5-ジメチル-2-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)-N-(2-プロペニル) アミノ] フェノキシメチル]-3-メチル安息香酸、
- 15 (83) 4-[4, 5-ジメチル-2-[N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル]-3-メチル安息香酸、
- (84) 4-[6-[N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル]-3-メチル安息香酸、
- 20 (85) 4-[4, 5-ジメチル-2-[N-シクロプロピルメチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] 安息香酸、
- 25 (86) 4-[4, 5-ジメチル-2-[N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] フェノキ

- シメチル] 安息香酸、
- (87) 4- [6- [N- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、
- 5 (88) 4- [4, 5-ジメチル-2- [N-シクロプロピルメチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] -3-メチル安息香酸、
- (89) 4- [2- [N-イソプロピル-N- (2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 安息香酸、
- 10 (90) 4- [2- [N-イソブチル-N- (2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 安息香酸、
- (91) 4- [2- [N-イソプロピル-N- (2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- (92) 4- [2- [N-イソブチル-N- (2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- 15 (93) 4- [2- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 安息香酸、
- (94) 4- [2- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- 20 (95) 4- [2- [N-イソプロピル-N- (2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル] 安息香酸、
- (96) N- [4-トリフルオロメチル-2- [4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-2-チアゾリルスルフォニルアミド、
- 25 (97) N- [4-トリフルオロメチル-2- [4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル-2-チアゾリルスルフ

オニルアミド、

(98) N- [4-トリフルオロメチル-2- [4- (5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル-2-チアゾリルスルフォニルアミド、

- 5 (99) N- [4-トリフルオロメチル-2- [4- (5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル-2-チアゾリルスルフォニルアミド、

- 10 (100) 4- [2- [N-イソプロピル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル] 安息香酸、

(101) 4- [2- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル] 安息香酸、

- 15 (102) 3-クロロ-4- [2- [N-イソプロピル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル] 安息香酸、

- (103) 3-メチル-4- [2- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 安息香酸、
- 20

(104) 3-メチル-4- [2- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル] 安息香酸、

- (105) 3-メトキシ-4- [2- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル] 安息香酸、
- 25



- (106) 3-メトキシ-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル]安息香酸、
- (107) N-[4-トリフルオロメチル-2-[4-(5-テトラゾリル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソブチル-(4-メチル-2-チアゾリル)スルフォニルアミド、
- 5 (108) N-[4-トリフルオロメチル-2-[4-(5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソプロピル-(4-メチル-2-チアゾリル)スルフォニルアミド、
- 10 (109) N-[4-トリフルオロメチル-2-[4-(5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソブチル-(4-メチル-2-チアゾリル)スルフォニルアミド、
- (110) 4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]安息香
- 15 酸、
- (111) 3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]安息香酸、
- (112) 3-メトキシ-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシ
- 20 メチル]安息香酸、
- (113) N-[4-トリフルオロメチル-2-[4-(5-テトラゾリル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソプロピル-(4-メチル-2-チアゾリル)スルフォニルアミド、
- 25 (114) 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル]

安息香酸、

(115) 3-メチル-4-[2-[N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]

安息香酸、

5 (116) 3-メトキシ-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]

安息香酸、

(117) 3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]

10 安息香酸、

(118) 3-クロロ-4-[2-[N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]

安息香酸、

(119) 4-[2-[N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チアゾリル  
15 スルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、

(120) 4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリル  
スルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、

(121) 4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリル  
スルフォニル)アミノ]-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル] 桂皮酸、

20 (122) 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-  
チアゾリルスルフォニル)アミノ]-5-トリフルオロメチルフェノキシ  
メチル] 桂皮酸、

(123) 3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-  
チアゾリルスルフォニル)アミノ]-5-トリフルオロメチルフェノキシ  
メチル] 桂皮酸、

25

(124) 3-メチル-4-[2-[N-イソプロピル-N-(4-メチル-2

- ーチアゾリルスルフォニル) アミノ] - 4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- (125) 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] - 4, 5-ジメチルフェノキシメチル]
- 5 桂皮酸、
- (126) 4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] - 4-メチル-5-クロロフェノキシメチル] 桂皮酸、
- (127) 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] - 4-メチル-5-クロロフェノキシメチル] 桂皮酸、
- 10 桂皮酸、
- (128) 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] - 4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- (129) N-[4-クロロ-5-メチル-2-[2-メチル-4-(5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-(4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド、
- 15 (130) N-[4-クロロ-5-メチル-2-[4-(5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル-(4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド、
- 20 (131) 4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] - 4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- (132) N-[4-トリフルオロメチル-2-[2-メチル-4-(5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル-(4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド、
- 25 (133) N-[4-トリフルオロメチル-2-[2-メチル-4-(5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-(4-メ

チル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド、

(134) 3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、

5 (135) N-[4, 5-ジメチル-2-[2-メチル-4-(5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル]-N-イソブチル-(4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド、

(136) N-[4, 5-ジメチル-2-[2-メチル-4-(5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル]-N-イソプロピル-(4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド、

10 (137) N-[4, 5-ジメチル-2-[4-(5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル]-N-イソプロピル-(4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド、

(138) N-[4, 5-ジメチル-2-[4-(5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル]-N-イソブチル-(4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド、

15 (139) N-[4-クロロ-5-メチル-2-[4-(5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル]-N-イソプロピル-(4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド、

20 (140) N-[4-クロロ-5-メチル-2-[4-(5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル]-N-イソブチル-(4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド、

(141) N-[4-クロロ-5-メチル-2-[4-(5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル]-N-イソブチル-(4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド、

25 (142) N-[4-クロロ-5-メチル-2-[2-メチル-4-(5-オキ

ソー 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル- (4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド、

(143) 3-メトキシ-4- [2- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、

(144) N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メチル-4- (5-オキソー 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル- (4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド、

10 (145) N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メチル-4- (5-オキソー 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル- (4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド、

(146) N- [4, 5-ジメチル-2- [4- (5-オキソー 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソ  
15 プロピル- (4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド、

(147) N- [4, 5-ジメチル-2- [4- (5-オキソー 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソ  
ブチル- (4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド、

(148) N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メトキシ-4- (5-オキソー  
20 1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル- (4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド、

(149) N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メトキシ-4- (5-テトラゾ  
リル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル- (4-メチ  
25 ル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド、

(150) 4- [6- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルス

ルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、

(151) 4- [6- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、

(152) 3-メチル-4- [6- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、

(153) 3-メチル-4- [6- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、

10 (154) 3-メチル-4- [2- [N- (2-メチル-2-プロペニル) -N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル] 安息香酸、

(155) 4- [2- [N- (2-メチル-2-プロペニル) -N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、

15 (156) 3-メチル-4- [2- [N- (2-メチル-2-プロペニル) -N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、

(157) 3-メチル-4- [6- [N-イソプロピル-N- (2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、

20 (158) 3-メチル-4- [6- [N-イソブチル-N- (2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、

(159) 3-メチル-4- [6- [N-イソプロピル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、

25 (160) 4- [6- [N-イソプロピル-N- (2-チアゾリルスルフォニル)

- アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、  
(161) 4- [6- [N-イソブチル-N- (2-チアゾリルスルフォニル)  
アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、  
(162) 4- [6- [N-イソプロピル-N- (4-メチル-2-チアゾリル  
5 スルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、  
(163) 4- [6- [N-イソプロピル-N- (4-メチル-2-チアゾリル  
スルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、  
(164) 3-メチル-4- [6- [N-イソプロピル-N- (4-メチル-2  
-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂  
10 皮酸、  
(165) 4- [2- [N-イソプロピル-N- (2-チアゾリルスルフォニル)  
アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、  
(166) 4- [2- [N-イソブチル-N- (2-チアゾリルスルフォニル)  
アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、  
15 (167) 4- [2- [N-イソプロピル-N- (2-チアゾリルスルフォニル)  
アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、  
(168) 4- [2- [N-イソブチル-N- (2-チアゾリルスルフォニル)  
アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、  
(169) 4- [6- [N-イソプロピル-N- (2-チアゾリルスルフォニル)  
20 アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、  
(170) 4- [6- [N-イソブチル-N- (2-チアゾリルスルフォニル)  
アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、  
(171) 3-メチル-4- [2- [N-イソプロピル-N- (2-チアゾリル  
スルフォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、  
25 (172) 3-メチル-4- [2- [N-イソブチル-N- (2-チアゾリル  
スルフォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、

- (173) 3-メチル-4-[2-[N-イソプロピル-N-(2-チアゾリル  
スルフォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- (174) 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(2-チアゾリル  
スルフォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- 5 (175) 3-メチル-4-[6-[N-イソプロピル-N-(2-チアゾリル  
スルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、
- (176) 3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(2-チアゾリル  
スルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、
- (177) 4-[3-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリル  
スルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] 安息香酸、
- 10 (178) 4-[3-[N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チアゾリル  
スルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] 安息香酸、
- (179) 4-[3-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリル  
スルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] -3-メチル安  
15 息香酸、
- (180) 4-[3-[N-イソプロピル-N-[2-(4-メチルチアゾリル)  
スルフォニル] アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] -3-メチル  
安息香酸、
- (181) 4-[3-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリル  
スルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] 桂皮酸、
- 20 (182) 4-[3-[N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チアゾリル  
スルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] 桂皮酸、
- (183) 4-[4, 5-ジメチル-2-[N-メチル-N-(4-メチル-2  
-チアゾリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] -3-メチル安  
25 息香酸、
- (184) 4-[4, 5-ジメチル-2-[N-エチル-N-(4-メチル-2



- ーチアゾリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] - 3-メチル安息香酸、
- (185) 4- [4, 5-ジメチル-2- [N-プロピル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] - 3-メチル安息香酸、
- 5 (186) 4- [4, 5-ジメチル-2- [N- (2-プロペニル) -N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] - 3-メチル安息香酸、
- (187) 4- [4, 5-ジメチル-2- [N-シクロプロピルメチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] - 3-メチル安息香酸、
- 10 (188) 4- [4, 5-ジメチル-2- [N- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] - 3-メチル安息香酸、
- (189) 4- [6- [N- (2-メチル-2-プロペニル) -N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、
- 15 (190) 4- [6- [N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) -N- (2-プロペニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、
- (191) 4- [6- [N-シクロプロピルメチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、
- 20 (192) 4- [3- [N-イソブチル-N- [2- (4-メチルチアゾリル) スルフォニル] アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] 安息香酸、
- (193) 4- [3- [N-イソプロピル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] - 3-メチル
- 25

安息香酸、

(194) 4- [6- [N-エチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、

(195) 4- [6- [N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) -N-  
5 -プロピルアミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、

(196) 4- [6- [N-メチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、

(197) 3-メチル-4- [6- [N-メチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、

10 (198) 4- [6- [N-エチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] -3-メチル桂皮酸、

(199) 3-メチル-4- [6- [N- (2-メチル-2-プロペニル) -N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、

15 (200) 4- [6- [N-シクロプロピルメチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] -3-メチル桂皮酸、

(201) 3-メチル-4- [6- [N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) -N- (2-プロペニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル]  
20 ] 桂皮酸、

(202) 4- [6- [N- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] -3-メチル桂皮酸、

(203) 3-メチル-4- [6- [N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) -N-プロピルアミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、  
25

(204) 4- [6- [N- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -N- (4

- ーメチルー2ーチアゾリルスルフォニル) アミノ] インダンー5ーイルオキシメチル] 安息香酸、
- (205) 4ー[2ー[NーイソブチルーNー(2ーピリジルスルフォニル) アミノ]ー5ートリフルオロメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- 5 (206) 4ー[2ー[NーイソブチルーNー(3ーピリジルスルフォニル) アミノ]ー5ートリフルオロメチルフェノキシメチル] 安息香酸、
- (207) 3ークロロー4ー[2ー[NーイソプロピルーNー(2ーピリジルスルフォニル) アミノ]ー4ークロロー5ーメチルフェノキシメチル] 安息香酸、
- 10 (208) 3ーメチルー4ー[2ー[NーイソブチルーNー(2ーピリジルスルフォニル) アミノ]ー4ークロロー5ーメチルフェノキシメチル] 安息香酸、
- (209) 3ーメチルー4ー[2ー[NーイソブチルーNー(3ーピリジルスルフォニル) アミノ]ー4ークロロー5ーメチルフェノキシメチル] 安息香酸、
- (210) 3ーメチルー4ー[2ー[NーイソブチルーNー(2ーピリジルスル
- 15 フォニル) アミノ]ー4ーメチルー5ークロロフェノキシメチル] 安息香酸、
- (211) Nー[4ートリフルオロメチルー2ー[4ー(5ーテトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル]ーNーイソプロピルー3ーピリジルスルフォニルアミド、
- (212) Nー[4ートリフルオロメチルー2ー[4ー(5ーテトラゾリル) フェ
- 20 ニルメチルオキシ] フェニル]ーNーイソブチルー3ーピリジルスルフォニルアミド、
- (213) 4ー[2ー[NーイソブチルーNー(3ーピリジルスルフォニル) アミノ]ー4ーメチルー5ークロロフェノキシメチル] 安息香酸、
- (214) 3ークロロー4ー[2ー[NーイソブチルーNー(3ーピリジルスル
- 25 フォニル) アミノ]ー4ーメチルー5ークロロフェノキシメチル] 安息香酸、
- (215) 3ーメチルー4ー[2ー[NーイソブチルーNー(2ーピリジルスル

- フォニル) アミノ] - 5 - トリフルオロメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、  
 (216) 3 - メトキシ - 4 - [2 - [N - イソブチル - N - (2 - ピリジルスル  
 フォニル) アミノ] - 4, 5 - ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、  
 (217) 3 - メトキシ - 4 - [2 - [N - イソブチル - N - (3 - ピリジルス  
 5 ルフォニル) アミノ] - 4, 5 - ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、  
 (218) 3 - メチル - 4 - [2 - [N - イソブチル - N - (3 - ピリジルスル  
 フォニル) アミノ] - 4, 5 - ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、  
 (219) 3 - メチル - 4 - [2 - [N - イソブチル - N - (2 - ピリジルスル  
 フォニル) アミノ] - 4, 5 - ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、  
 10 (220) N - [4 - トリフルオロメチル - 2 - [4 - (5 - テトラゾリル) フ  
 ェニルメチルオキシ] フェニル] - N - イソプロピル - 2 - ピリジルスル  
 フォニルアミド、  
 (221) N - [4 - トリフルオロメチル - 2 - [4 - (5 - テトラゾリル) フ  
 ェニルメチルオキシ] フェニル] - N - イソブチル - 2 - ピリジルスル  
 15 フォニルアミド、  
 (222) 3 - メチル - 4 - [2 - [N - イソブチル - N - (3 - ピリジルスル  
 フォニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - クロロフェノキシメチル] 安息香酸、  
 (223) 4 - [2 - [N - イソブチル - N - (2 - ピリジルスルフォニル) ア  
 ミノ] - 4, 5 - ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、  
 20 (224) N - [4 - トリフルオロメチル - 2 - [4 - (5 - オキソ - 1, 2,  
 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] - N  
 - イソブチル - 2 - ピリジルスルフォニルアミド、  
 (225) 4 - [2 - [N - イソプロピル - N - (2 - ピリジルスルフォニル)  
 アミノ] - 4 - メチル - 5 - クロロフェノキシメチル] 桂皮酸、  
 25 (226) 3 - メチル - 4 - [2 - [N - イソブチル - N - (2 - ピリジルスル  
 フォニル) アミノ] - 4 - メチル - 5 - クロロフェノキシメチル] 桂皮酸、

- (227) 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(2-ピリジルスル  
フォニル) アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- (228) 4-[2-[N-イソブチル-N-(3-ピリジルスルフォニル) ア  
ミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- 5 (229) 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(3-ピリジルスル  
フォニル) アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- (230) N-[4-トリフルオロメチル-2-[2-メチル-4-(5-テト  
ラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル]-N-イソプロピル-2-ピ  
リジルスルフォニルアミド、
- 10 (231) 3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(3-ピリジルスル  
フォニル) アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- (232) N-[4, 5-ジメチル-2-[2-メチル-4-(5-テトラゾリ  
ル) フェニルメチルオキシ] フェニル]-N-イソブチル-2-ピリジルス  
ルフォニルアミド、
- 15 (233) N-[4, 5-ジメチル-2-[2-メチル-4-(5-テトラゾリ  
ル) フェニルメチルオキシ] フェニル]-N-イソブチル-3-ピリジルス  
ルフォニルアミド、
- (234) N-[4-クロロ-5-メチル-2-[4-(5-テトラゾリル) フ  
ェニルメチルオキシ] フェニル]-N-イソブチル-3-ピリジルスルフォ  
20 ニルアミド、
- (235) N-[4, 5-ジメチル-2-[2-クロロ-4-(5-テトラゾリ  
ル) フェニルメチルオキシ] フェニル]-N-イソブチル-2-ピリジルス  
ルフォニルアミド、
- (236) N-[4, 5-ジメチル-2-[2-クロロ-4-(5-テトラゾリ  
25 ル) フェニルメチルオキシ] フェニル]-N-イソプロピル-3-ピリジル  
スルフォニルアミド、

- (237) N- [4, 5-ジメチル-2- [2-クロロ-4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-3-ピリジルスルフォニルアミド、
- 5 (238) 3-メチル-4- [2- [N-イソブチル-N- (3-ピリジルスルフォニル) アミノ] -4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- (239) N- [4, 5-ジメチル-2- [4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル-2-ピリジルスルフォニルアミド、
- 10 (240) N- [4, 5-ジメチル-2- [4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-2-ピリジルスルフォニルアミド、
- (241) N- [4, 5-ジメチル-2- [4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-3-ピリジルスルフォニルアミド、
- 15 (242) 3-クロロ-4- [2- [N-イソブチル-N- (3-ピリジルスルフォニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- (243) N- [4-クロロ-5-メチル-2- [2-メチル-4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル-2-ピリジルスルフォニルアミド、
- 20 (244) N- [4-クロロ-5-メチル-2- [2-メチル-4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-2-ピリジルスルフォニルアミド、
- (245) N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メチル-4- (5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル-2-ピリジルスルフォニルアミド、
- 25 (246) N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メチル-4- (5-オキソ-1,

2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-3-ピリジルスルフォニルアミド、

(247) N-[4, 5-ジメチル-2-[2-メトキシ-4-(5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-2-ピリジルスルフォニルアミド、

(248) N-[4, 5-ジメチル-2-[2-メトキシ-4-(5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル-2-ピリジルスルフォニルアミド、

(249) N-[4, 5-ジメチル-2-[2-メトキシ-4-(5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-2-ピリジルスルフォニルアミド、および

(250) N-[4, 5-ジメチル-2-[2-メトキシ-4-(5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル-2-ピリジルスルフォニルアミド

が好ましい化合物として挙げられる。

一般式 (I A) 乃至 (I K) で示される本化合物中、もっとも好ましい E P<sub>1</sub> アнтаゴニストは、

1) 6-[ (2S, 3S) -3-(4-クロロ-2-メチルフェニルスルフォニルアミノメチル) -ビスクロ[2. 2. 2] オクタン-2-イル] -5 Z-ヘキセン酸 (以下化合物 A と略記する。)、

2) 4-[2-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 安息香酸 (以下化合物 B と略記する。)、

3) 4-[2-(N-イソブチル-2-フラニルスルフォニルアミノ) -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 桂皮酸 (以下化合物 C と略記する。)、

4) 4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォ

ニル) アミノ] - 4, 5-ジメチルフエノキシメチル] 安息香酸 (以下化合物Dと略記する。)、

5) 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] - 4, 5-ジメチルフエノキシメチル] 安息香酸 (以下化合物Eと略記する。)、

6) 4-[6-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸 (以下化合物Fと略記する。)、

7) 3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸 (以下化合物Gと略記する。)、

8) 4-[4, 5-ジメチル-2-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) -N-プロピルアミノ] フェノキシメチル] 安息香酸 (以下化合物Hと略記する。) および

9) 4-[5-トリフルオロメチル-2-[N-(5-メチル-2-フリルカルボニル) -N-イソプロピルアミノ] フェノキシメチル] 桂皮酸 (以下化合物Jと略記する。)

および

10) 4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸 (以下化合物Kと略記する。) である。

化合物AはEP878465号の実施例2cに記載されている。

化合物CはW098/27053号の実施例18(9)に記載されている。

化合物B、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物Jおよび化合物Kは一般式(IK)に含まれる化合物である。これらの化合物は、一般式(IB)にも含まれるが、具体的な構造はW098/27053号には開



示されていない。

この活性は、構造の異なるEP<sub>1</sub>アンタゴニストで共通して認められ、EP<sub>1</sub>受容体に拮抗することにより、うつ病の治療および／または予防に用いることができることが明らかとなった。

- 5      EP<sub>1</sub>アンタゴニストがEP<sub>1</sub>受容体に拮抗することにより、鎮痛、解熱および頻尿の治療剤ならびに抗がん剤として使用できることは従来から知られていたが、抗うつ作用を有することは知られておらず、本発明によって初めて見出されたことである。

- 10      本発明でいううつ病とは、うつ病およびうつ状態を含み、例えば、内因性うつ病、反応性うつ病、耐候性うつ病、神経性うつ状態、脳基質性精神障害のうつ状態などを含む。

[本発明化合物の製造方法]

- 15      一般式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)および(IJ)で示される本化合物は、各々W098/27053号、EP878465号、W092/19617号、W096/06822号、W097/00863号、W099/47497号、W000/20371号、W02001/19814号およびW02001/19819号明細書に記載の方法により製造することができる。

- 20      また、一般式(IK)で示される化合物は、W098/27053号に記載された方法によるかまたは、以下の方法により製造することができる。詳細な製造については後述する。

工程式中、RはC<sub>1</sub>～4アルキルを表わし、Tfはトリフルオロメタンスルフォニル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

R : C<sub>1</sub>～4アルキル、

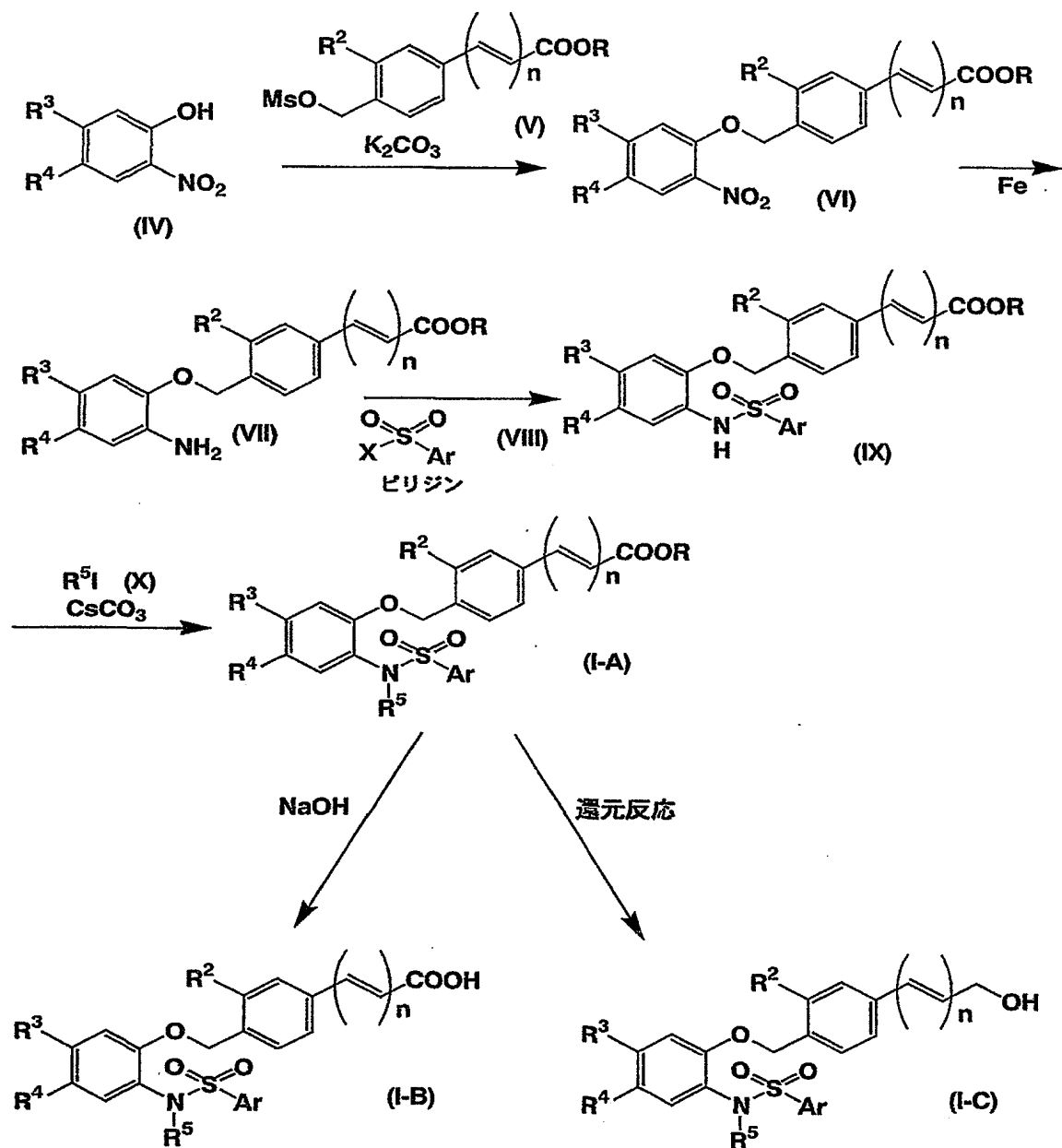
Ms : メシル、

- 25      Tf<sub>2</sub>O : トリフルオロメタンスルホン酸無水物、

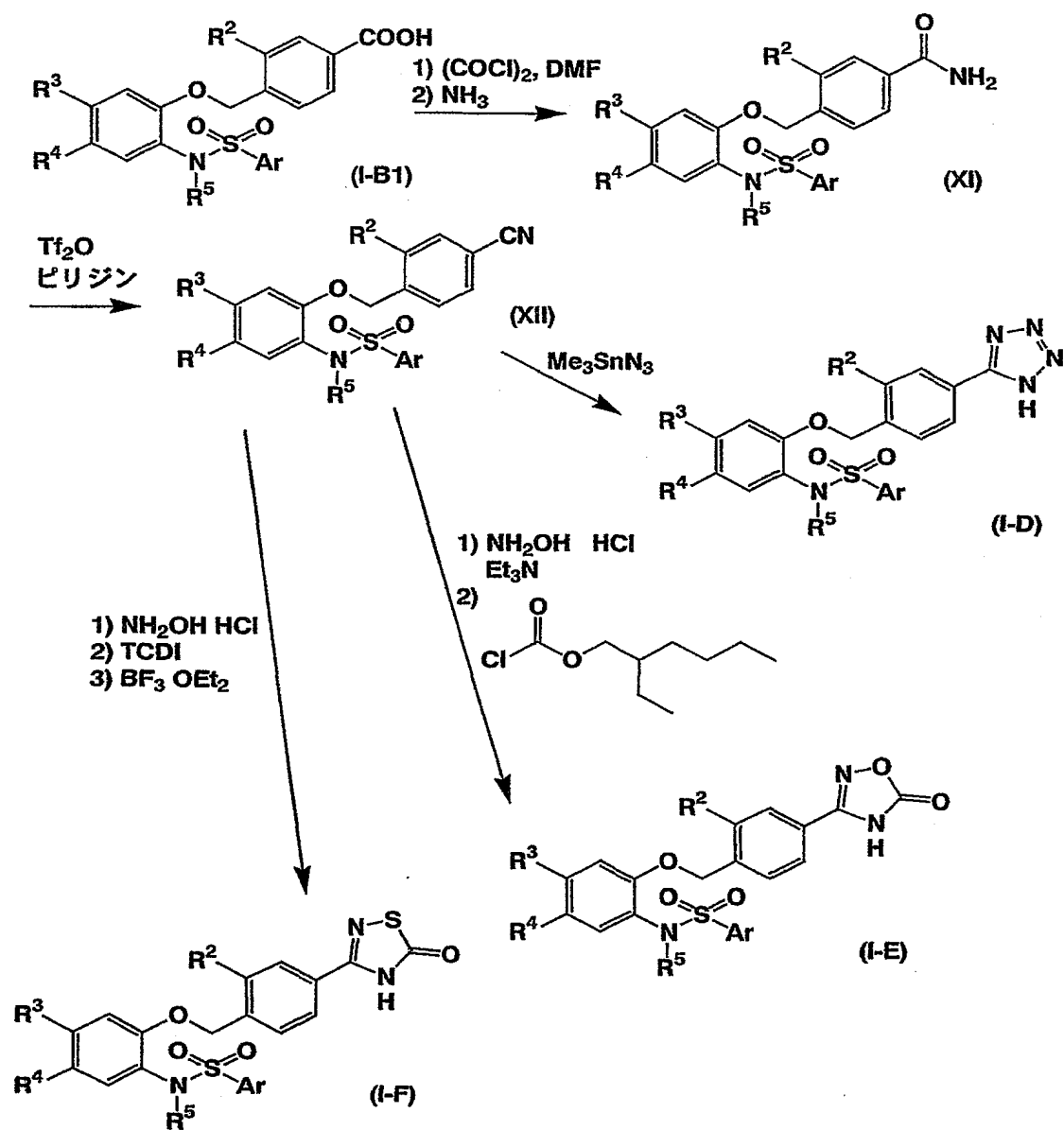
Et : エチル、

TCDI : 1, 1' - チオカルボニルジイミダゾール。

反応工程式 (A)



## 反応工程式 (B)



具体的には、化合物B、化合物D、化合物E、化合物F、化合物G、化合物H、化合物Jおよび化合物Kは、以下の実施例に示す方法に従って製造した。

- 5 化合物B：実施例2（2）、化合物D：実施例2（6）、化合物E：実施例2、化合物F：実施例2（32）、化合物G：実施例2（74）、化合物H：

実施例 5 (30)、化合物 J : 実施例 7、化合物 K : 実施例 2 (71)。

[薬理実験]

一般式 (IA) ~ (IK) で示される化合物がうつ病の治療に使用できることは、例えば以下の実験により確認された。マウスの尾懸架実験と装置については、以下の文献を参照することができる。

1) Psychopharmacology(1985)85:367-370 および

2) Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat. 1987 Vol. 11, 659-671

(1) マウスの尾懸架実験

30g 前後の dd y 系雄性マウスを用いて、本化合物 (10mg/kg 動物体重) を測定開始 1 時間前に経口投与した。マウスの尾を粘着テープにより、Tail Suspension TEST System (ニューロサイエンス社製、Model NS-TST01-SS2) のフックに掛け、懸垂した。その後の 10 分間の不動時間を測定した。薬物を投与しない場合、マウスはこの実験において約 300 秒の不動時間を示す。一般に、抗うつ作用を有する薬剤はこの不動時間を短縮する。

結果は以下の通りである。なおいずれの場合も、10 例の動物を用いた。

表 1

化合物	不動時間 (秒)	阻害率 (%)
Vehicle	290±33	0.0
化合物 A	202±20	30±7*
化合物 B	194±23	35±8**
化合物 C	212±20	23±7*
化合物 D	217±24	27±8*
化合物 E	185±36	38±12*
化合物 F	160±26	47±9**
化合物 G	206±35	31±12*

(\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$ 、\*\*\* :  $p < 0.001$  vs. vehicle / Student の t 検定)

## (考察)

- 化合物A、B、C、D、E、FおよびGは、溶媒投与群に比べ、不動時間は短縮され、それぞれの阻害率は統計的に有意であった。これらの化合物はそれぞれ化学構造は異なるが、いずれもEP<sub>1</sub>アンタゴニスト活性を有する化合物であり、EP<sub>1</sub>受容体に拮抗することで、尾懸垂による拘束により惹起される不動状態に拮抗し、活動量を上昇させる作用、つまり、抗うつ作用を有することが明らかとなった。

## (2) ラットの強制水泳実験

- 自由摂食の7週齢雄性SD (IGS)ラットを1匹ずつ透明の亚克力板で製作された強制水泳装置 (内径 19 cm, 高さ 40 cm の円筒 (株) ニューロサイエンス社製), 水深 17 cm, 水温 23±1℃) に入れ、15分間泳がせた。試行終了後すぐにラットを乾燥し、ホームケージに戻した。翌日の同時刻にラットを同じ条件に付し、5分間ラットの行動の観察を行なった。このときラットの行動は不動、もがく、もぐる、泳ぐに区別される。これらのうち頭を水面上に出し、両足で水をかくことなしに浮いている時間 (不動時間) を測定した。なお、装置内の水は1試行ごとに交換した。また、1動物につき1試行とした。

- 被験物質は1日目の試験の終了直後および2日目の試験の1時間前に5 mL/kgの用量で経口投与し、陽性対照物質 (デシプラミン; 選択的セロトニン再取り込み阻害薬) は同様に1日目の試験の終了直後および2日目の試験の1時間前に2 mL/kgの用量で腹腔内投与した。

結果は以下の通りである。なおいずれの場合も、12例の動物を用いた。

表 2

化合物	不動時間 (秒)	阻害率 (%)
Vehicle	236±14	0±6
デシプラミン	112±15	53±6 <sup>***</sup>
化合物B	163±21	31±9 <sup>***</sup>
化合物G	193±13	18±5 <sup>*</sup>
化合物H	156±21	35±9 <sup>**</sup>
化合物J	194±16	20±7 <sup>*</sup>
化合物K	172±17	29±7 <sup>**</sup>

(\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$  vs. vehicle / Student の  $t$  検定)

#### 5 (考察)

化合物B、G、H、JおよびKは、溶媒投与群に比べ、不動時間は短縮され、それぞれの阻害率は統計的に有意であった。これらの化合物はそれぞれ化学構造は異なるが、いずれもEP<sub>1</sub>アンタゴニスト活性を有する化合物であり、EP<sub>1</sub>受容体に拮抗することで、強制水泳により惹起される不動状態に拮抗し、活動量を上昇させる作用、つまり、抗うつ作用を有することが明らかとなった。

#### [毒性]

本発明で使用する化合物は、医薬品として使用するために十分安全である。例えば、本発明化合物のひとつである化合物AおよびBの急性毒性(LD<sub>50</sub>)は、マウスの経口投与では、いずれも2000mg/kg動物体重以上である。

#### 産業上の利用可能性

#### [医薬品への適用]

一般式(IA)乃至(IK)で示される化合物またはその非毒性塩は、EP<sub>1</sub>受容体に対して拮抗作用を有するので、抗うつ剤として有用である。

一般式 (I A) 乃至 (I K) で示される本化合物または、その非毒性塩をうつ病治療および／または予防の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

一般式 (I A) 乃至 (I K) で示される化合物またはそれらの非毒性塩は、

- 5    1) 該化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、  
2) 該化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、  
および／または

3) 該化合物の副作用の軽減

のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

- 10    一般式 (I A) 乃至 (I K) で示される化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、一般式 (I A) 乃至 (I K) で示される化合物を先に投与し、他の  
15    薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式 (I A) 乃至 (I K) で示される化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

- 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式 (I A) 乃至 (I K) で示される化合物の予防および／また  
20    は治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

- 例えば、一般式 (I A) 乃至 (I K) で示される  $EP_1$  アンタゴニストのうつ病に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、抗不安薬（ベンゾジアゼピン系、チエノジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系など）、抗うつ薬（モノアミン遊離薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、モノアミン再取り込み阻害薬（SNRI（選択的セロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害薬）、SSRI（セロ
- 25

- トニン選択的再取り込み阻害薬)、ドパミン ( $D_2$ ) 拮抗薬、CRF拮抗薬、 $\beta_3$ 作動薬、ニューロテンシン拮抗薬、 $NK_1$ 拮抗薬、三環式抗うつ薬、四環式抗うつ薬など)、抗コリン薬、親和性ポリアクリル樹脂、止痢薬、粘膜麻痺薬、膨張性下剤、塩類下剤、線維製剤、整腸薬、自律神経調節薬、カルシウム拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、セロトニン拮抗薬 ( $5-HT_3$ 拮抗薬、 $5-HT_4$ 拮抗薬)、セロトニン作動薬 ( $5-HT_4$ 作動薬、 $5-HT_{1A}$ 作動薬)、消化管機能調整薬 (CCK-A拮抗薬、 $\beta_3$ 作動薬、ニューロテンシン拮抗薬、オピオイド作動薬、 $NK_1$ 拮抗薬、 $NK_2$ 拮抗薬、 $5-HT_1A$ 作動薬、ムスカリン作動薬、5-リポキシゲナーゼ阻害、CRF拮抗薬) 等
- 10 が挙げられる。

- 抗不安薬としては、アルプラゾラム、オキサゼパム、オキサゾラム、クエン酸タンドスピロン、クロキサゾラム、クロチアゼパム、クロラゼパ酸二カリウム、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、トフィソパム、プラゼパム、フルジアゼパム、フルタゾラム、フルトプラゼパム、ブロマゼパム、メキサゾラム、メダゼパム、ロフラゼパ酸エチル、ロラゼパムなどが挙げられる。
- 15

- 抗うつ薬としては、塩酸ドスレピン、ロフラゼパ酸エチル、プロガバイド、エチゾラム、マレイン酸セチプチリン、塩酸ミナプリン、アモキサピン、塩酸ロフェプラミン、塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリン、G-34586、MD-690276、FCE-20124、モダフィニル、RV-12309、S-1574、ブプロピオン、塩酸ベンラファキシン、クエン酸タンドスピロン、塩酸パロキセチン、塩酸トラゾドン、リスペリドン、塩酸ミルナシプラン、臭化水素酸シタロプラム、マレイン酸フルボキサミン、ミルタザピン、トピラマート、塩酸ネファゾドン、モクロベミド、塩酸セルトラリン、OR-611、ラモトリギン、オランザピン、塩酸プラミペキソール、塩酸フルオキセチン、LU-26-054、塩酸トモキセチン、
- 20
- 25 BMY-13805-1、塩酸デュロキセチン、MD-370503、BIMT-17、CP-93393、L-759274、LAX-101c などが挙げられる。



SSRI (セロトニン選択的再取り込み阻害薬) としては、塩酸ミナプリ  
ン、塩酸シブトラミン、塩酸トラマドール、塩酸ベンラファキシン、WY-45030、  
塩酸パロキセチン、塩酸ミルナシプラン、臭化水素酸シタロプラム、マレイ  
ン酸フルボキサミン、塩酸ネファゾドン、塩酸セルトラリン、塩酸フルオキ  
5 セチン、LU-26-054、塩酸デュロキセチンなどが挙げられる。

ドパミン拮抗薬としては、アモキサピン、エチゾラム、スピペロン、スル  
ピリド、チミペロン、ドンペリドン、ネモナプリド、ハロペリドール、フル  
フェナジン、プロクロルペラジン、プロペリシアジン、ブロムペリドール、  
リスペリドン、リンゴ酸クレボプリド、塩酸イトプリド、塩酸スルトプリド、  
10 塩酸チアプリド、塩酸モサプラミン、オキシペルチン、ゾテピン、ピモジド、  
マジンドール、塩酸インデロキサジン、塩酸ドスレピン、塩酸マザチコール  
などが挙げられる。

CRF拮抗薬としては、DPC-368、NBI-34041、NBI-37582 などが挙げられる。

$\beta_3$ 作動薬としては、SR-58611A、AJ-9677、KUL-7211、SB-418790、GW-427353、  
15 N-5984 などが挙げられる。

NK<sub>1</sub>拮抗薬としては、エズロピタント、MK-869、CP-122721、DNK-333、  
L-758298、NKP-608、SR-140333、TAK-637、CS-003 などが挙げられる。

NK<sub>2</sub>拮抗薬としては、サレドゥタント、ナパドゥタント、DNK-333、CS-003  
などが挙げられる。

20 三環式抗うつ薬としては、アモキサピン、マレイン酸セチブチリン、マレ  
イン酸トリミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸イミプラミン、塩酸ク  
ロミプラミン、塩酸デシプラミン、塩酸ドスレピン、塩酸ノルトリプチリン、  
塩酸ミアンセリン、塩酸ロフェプラミンなどが挙げられる。

四環式抗うつ薬としては、塩酸ミアンセリン、マレイン酸セチブチリン、  
25 塩酸マプロチリンなどが挙げられる。

抗コリン薬としては、アニラセタム、エトミドリン、トフィソバム、メシ

- ル酸ジメトチアジン、臭化ブチルスコポラミン、ヨウ化オキサピウム、ヨウ化ジフェニルピペリジノメチルジオキソラン、ヨウ化チエモニウム、ロートエキス、塩化トロスピウム、塩酸オキシフェンサイクリミン、塩酸シクロペントラート、塩酸ジシクロベリン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸ピレンゼピン、塩酸ピロヘプチン、塩酸プロピベリン、塩酸マザチコール、塩酸メチキセン、臭化イプラトロピウム、臭化エチルピペタナート、臭化オキシトロピウム、臭化グリコピロニウム、臭化チキジウム、臭化チメピジウム、臭化ブチルスコポラミン、臭化ブトロピウム、臭化プリフィニウム、臭化フルトロピウム、臭化プロパンテリン、臭化メチルアニソトロピン、臭化メチルベナクチジウム、臭化メペンゾラート、臭化水素酸スコポラミン、臭化水素酸ホマトロピン、硫酸N-メチルスコポラミン、硫酸アトロピンなどが挙げられる。

止痢薬としては、タンニン酸アルブミン、次硝酸ビスマス、次没食子酸ビスマスなどが挙げられる。

- 15 粘膜麻痺薬としては、オキセサゼイン、ストロカイン、トピカインなどが挙げられる。

膨張性下剤としては、カルメロースナトリウム（カルボキシメチルセルロースナトリウム）などが挙げられる。

- 20 塩類下剤としては、酸化マグネシウム、硫酸マグネシウム、炭酸マグネシウムなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、ベラパミル、ニフェジピン、ジルチアゼム、ニカルジピン、ニルバジピンなどが挙げられる。

- 25 ホスホジエステラーゼ阻害薬としては、シロトラゾール、アムリノン、塩酸アナグレリド、エノキシモン、塩酸オルプリノン、ピモベンダン、ミルリノン、ドキソフィリン、クエン酸シルデナフィル、モピダモール、トボリノン、タダラフィル、ヴァルデナフィル、MCI-154、シロミラスト、ロフルミラ

ストなどが挙げられる。

セロトニン拮抗薬としては、酒石酸ケタンセリン、塩酸モサプラミン、ゾ  
テピン、塩酸オンダンセトロン、塩酸トロピセトロン、リスペリドン、塩酸  
グラニセトロン、塩酸サルボグレラート、塩酸ペロスピロン水和物、ミルタ  
5 ザピン、塩酸ラモセトロン、塩酸アザセトロン、塩酸ネファゾドン、オラン  
ザピン、フマル酸クエチアピン、塩酸ジプラシドン水和物、メシル酸ドラセ  
トロン、クロザピン、塩酸アロセトロン、塩酸インジセトロン、RS-25259-197、  
HP-873、EGIS-3886、塩酸イタセトロン、KC-9946、F-0930-RS、プロナンセリ  
ン、BIMT-17などが挙げられる。

10 セロトニン作動薬としては、塩酸ブスピロン、クエン酸タンドスピロン、  
コハク酸スマトリプタン、クエン酸モサプリド、ナフトピジル、LAS-17177、  
ミルタザピン、塩酸ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、安息香酸リザトリ  
プタン、臭化水素酸エレトリプタン、LAS-31416、マレイン酸テガセロド、  
VML-251、BMV-13805-1、塩酸キサリプロデン、塩酸レピノタンなどが挙げら  
15 れる。

CCK-A拮抗剤としては、ロキシグルミド、デクスロキシグルミド、リ  
ンチトリプト、デバカード、Z-203などが挙げられる。

5-リボキシゲナーゼ阻害剤としては、オキサトミド、ジリ्यूトン、  
ML-3000、メシル酸ダルフェロン、DUP-654、LDP-977などが挙げられる。

20 一般式 (I A) 乃至 (I K) で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に  
限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

また、一般式 (I A) 乃至 (I K) から選ばれる任意の2以上の化合物を  
組み合わせ投与してもよい。

25 また、一般式 (I A) 乃至 (I K) で示される化合物の予防および／または  
治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズ

ムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

本発明で用いる一般式（I A）乃至（I K）で示される化合物またはそれらの非毒性塩、または一般式（I A）乃至（I K）で示される化合物と他の  
5 薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、  
10 1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場  
15 合もある。

一般式（I A）乃至（I K）で示される化合物またはそれらの非毒性塩、または一般式（I A）乃至（I K）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。  
20 経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、  
25 ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。

組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル  
5      ロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シ  
10      ロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

15      経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造  
20      方法は、例えば米国特許第 2, 868, 691 号および同第 3, 095, 355 号に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性および／または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液  
25      剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソ

ルベート 80（登録商標）等がある。また、無菌の水性と非水性の溶液剤、懸濁剤および乳濁剤を混合して使用してもよい。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通する過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、マンニット、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースフタレートなどの胃溶

性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよいし、また2以上の層で被膜してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

5 経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。

10 経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような安定化剤、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法  
15 は、例えば米国特許第 2, 868, 691 号および同第 3, 095, 355 号明細書に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤  
20 としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（登録商標）等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィル  
25 ターを通する過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水

または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

5

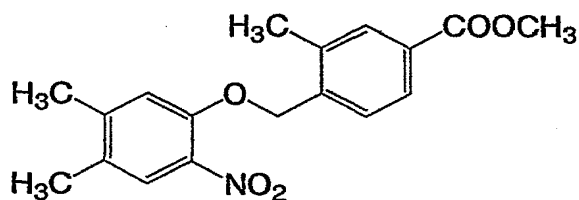
発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

- クロマトグラフィーによる分離の箇所を示されているカッコ内の溶媒は、  
 10 使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRの箇所を示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示し、特に断わらない場合は、重クロロホルム ( $\text{CDCl}_3$ ) を用いている。

#### 参考例 1

- 15 4-(2-ニトロ-4, 5-ジメチルフェノキシメチル)-3-メチル安息香酸メチルエステル



- アルゴン雰囲気下、2-ニトロ-4, 5-ジメチルフェノール (4 g)、  
 N, N-ジメチルホルムアミド (DMF, 100 mL)、炭酸カリウム (6.6  
 20 g) および 4-メシロキシメチル-3-メチル安息香酸メチルエステル  
 (6.8 g) の混合物を 60℃ で 15 分間攪拌した。反応後、放冷し、反応液を  
 氷水中に注いだ。混合物を酢酸エチル/ヘキサンの混合溶媒で抽出した。有  
 機層を洗浄し、乾燥し、減圧濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (7.22

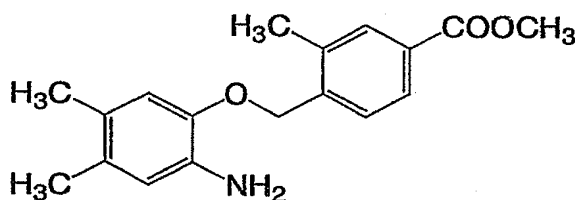


g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)。

### 参考例 2

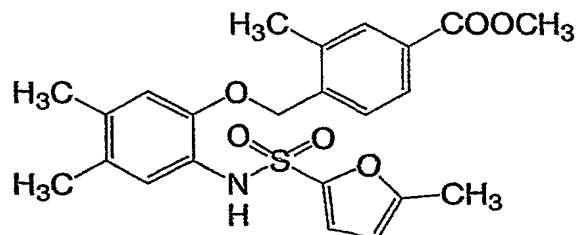
- 5 4-(2-アミノ-4,5-ジメチルフェノキシメチル)-3-メチル安息香酸メチルエステル



- 4-(2-ニトロ-4,5-ジメチルフェノキシメチル)-3-メチル安息香酸メチルエステル (7.21 g ; 参考例 1 で合成した。)、酢酸 (88 mL) および水 (8.8 mL) の混合物を 50℃ で攪拌した。反応液に鉄粉 (6.11 g) を少量ずつ加え、50℃ で 1 時間攪拌した。放冷後、不溶物を濾過により除去し、濾液を濃縮し、トルエン共沸を行なった。残留物に酢酸エチル-水 (100 mL + 100 mL) を加え、セライトを用いて濾過した。有機層を洗浄し、乾燥し、減圧濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (4.66 g) を得た。
- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.51 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

### 参考例 3

3-メチル-4-[2-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸メチルエステル



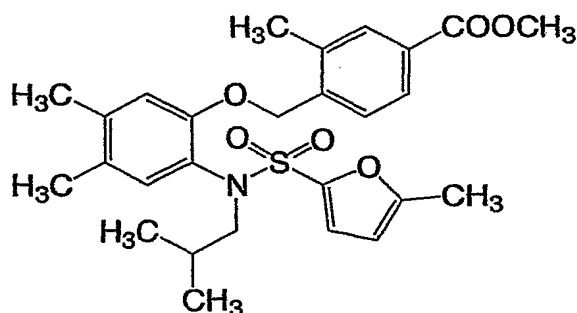
4-(2-アミノ-4,5-ジメチルフエノキシメチル)-3-メチル安息香酸メチルエステル(632mg; 参考例2で合成した。)のピリジン(4 mL)溶液を0℃に冷却し、5-メチルフラン-2-スルフォニルクロライド(490mg)を滴下し、室温に戻して、1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水に注いだ。有機層を洗浄し、乾燥し、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサン混合溶媒で洗浄し、下記物性値を有する標題化合物(875mg)を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.42 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1)。

10

### 実施例1

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフエノキシメチル]安息香酸メチルエステル



15

3-メチル-4-[2-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフエノキシメチル]安息香酸メチルエステル(870mg; 参考例3で合成した。)のN,N-ジメチルアセトアミド(2m

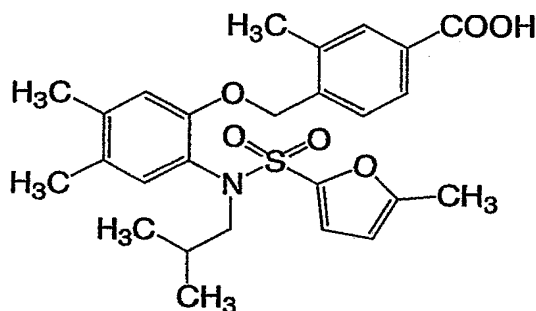
L) 溶液に炭酸セシウム (1.37 g)、ヨウ化イソブチル (0.36 mL) を加え、  
 100℃で1時間攪拌した。反応混合物を放冷し、酢酸エチル-水 (40 mL + 40 mL) の混合物に注いだ。有機層を洗浄し、乾燥し、減圧濃縮した。  
 5 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/酢酸エチル) で  
 精製し、下記物性値を有する標題化合物 (855 mg) を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.51 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR:  $\delta$  7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 5.93 (m, 1H), 4.91 (brs, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 0.90 (brs, 6H)。

## 実施例 2

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリル  
 スルフォニル) アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸



3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリ  
 ルスルフォニル) アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸  
 メチルエステル (850 mg; 実施例 1 で製造した。) のジオキサン (10  
 mL) 溶液に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 mL) およびメタノール (4  
 20 mL) を加え、室温で 30 時間攪拌した。反応混合物に 2 N 塩酸を加え、次  
 いで、酢酸エチル-水 (30 mL + 15 mL) を加えた。有機層を洗浄し、

乾燥し、減圧濃縮した。残留物を熱エタノール（40 mL）に溶解し、熱水（40 mL）を加え、放冷した。生じた結晶を濾過し、乾燥し、下記物性値を有する標題化合物（775 mg）を得た。

TLC: R<sub>f</sub> 0.78 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2);

5 NMR:  $\delta$  7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.74-6.70 (m, 2H), 5.94 (dd, J = 3.3, 0.9 Hz, 1H), 4.94 (br, 2H), 3.48 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.68 (sep, J = 6.6 Hz, 1H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

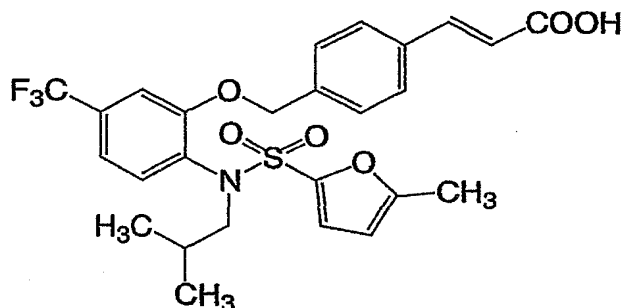
10

#### 実施例 2 (1) ~ 実施例 2 (124)

相当する化合物を用いて、参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様に操作して、以下の物性値を有する化合物を得た。

#### 実施例 2 (1)

15 4- [2- [N-イソブチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 桂皮酸



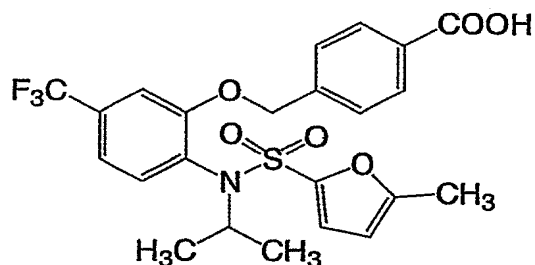
TLC: R<sub>f</sub> 0.51 (n-ヘキサン:酢酸エチル:酢酸=1:1:0.02);

20 NMR:  $\delta$  7.80 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.26 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.00 - 5.00 (br, 1H), 6.75 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 16.2 Hz,

1H), 5.98 (dq,  $J = 3.4, 0.8$  Hz, 1H), 5.05 (brs, 2H), 3.51 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.75 - 1.50 (m, 1H), 0.88 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

## 実施例 2 (2)

- 5 4- [2- [N-イソプロピル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 安息香酸

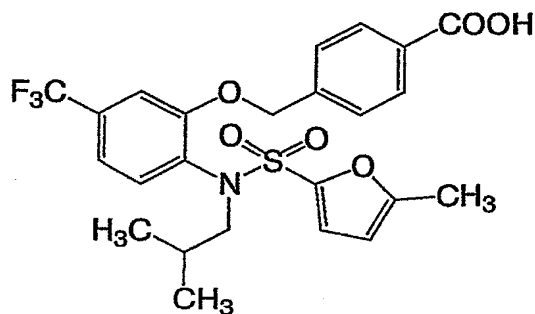


TLC : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR :  $\delta$  8.16 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.21-7.26 (m, 3H), 6.84 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.21 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.10 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

## 実施例 2 (3)

- 15 4- [2- [N-イソブチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 安息香酸



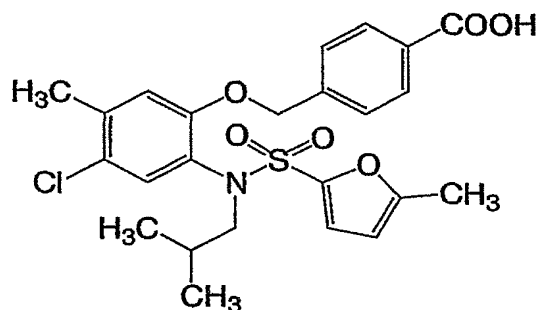
TLC : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.15 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.76 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.51 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.64 (m, 1H), 0.90 (d,  $J = 6.8$  Hz, 6H)。

5

#### 実施例 2 (4)

4- [2- [N-イソブチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] -4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル] 安息香酸



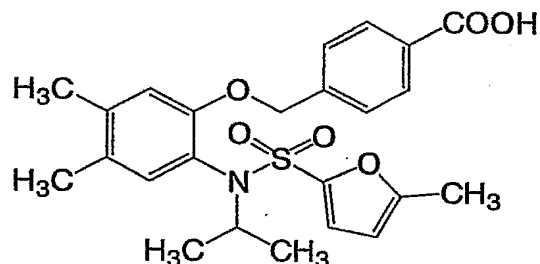
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.12 and 7.46 (each d,  $J = 8.1$  Hz, each 2H), 7.20 (s, 1H), 6.81-6.75 (m, 2H), 6.01-5.98 (m, 1H), 5.12-4.98 (m, 2H), 3.45 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.34 and 2.19 (each s, each 3H), 1.75-1.59 (m, 1H), 0.91 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H)。

15

#### 実施例 2 (5)

4- [2- [N-イソプロピル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸

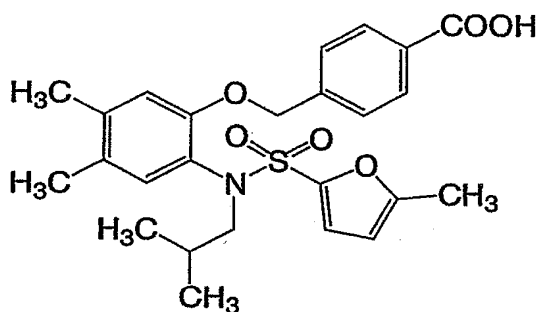


TLC : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.12-8.09 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H),  
 6.79 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.02 (dd, J = 3.3, 1.2 Hz, 1H),  
 5 5.10 (s, 2H), 4.48 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 3H),  
 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

#### 実施例 2 (6)

4- [2- [N-イソブチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル)  
 10 アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸

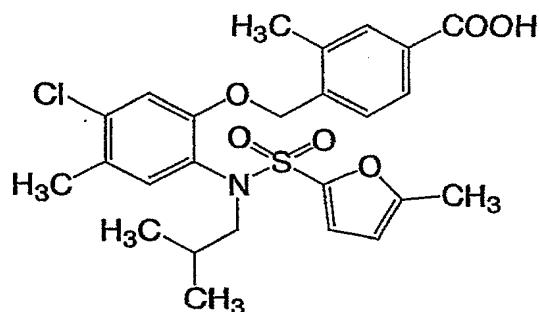


TLC : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.12-8.08 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H),  
 6.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.92 (dd, J = 3.3, 0.9 Hz, 1H),  
 15 5.00 (brs, 2H), 3.52-3.46 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s,  
 3H), 1.68 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

## 実施例 2 (7)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリル  
スルフォニル)アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]安息  
香酸



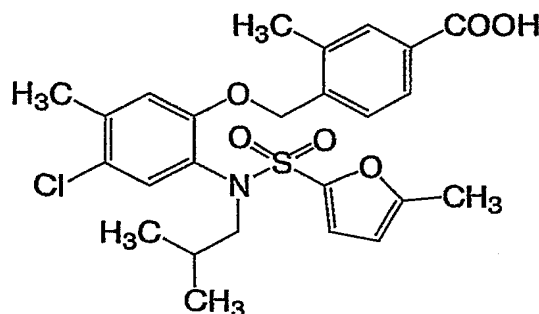
5

TLC: R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR:  $\delta$  8.00-7.89 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H),  
6.95 (s, 1H), 6.74 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.96 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.47  
(d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.64 (m,  
10 1H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

## 実施例 2 (8)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリル  
スルフォニル)アミノ]-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル]安息  
15 香酸





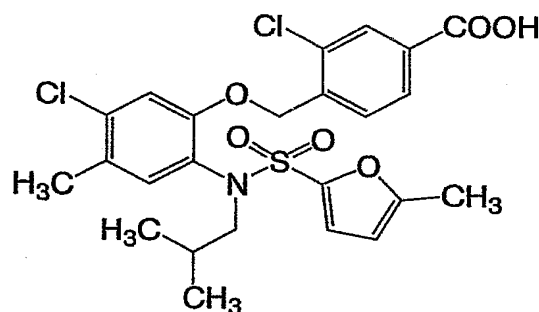
TLC : R f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.03-5.97 (m, 1H), 4.99 (brs, 2H), 3.44 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.75-1.60 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

## 実施例 2 (9)

3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]安息

10 香酸

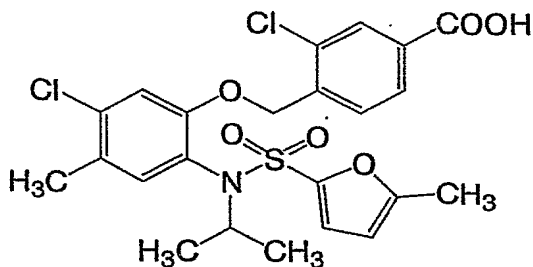


TLC : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.76 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.25-4.90 (br, 2H), 3.48 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.64 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

## 実施例 2 (10)

3-クロロ-4-[2-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]安息香酸

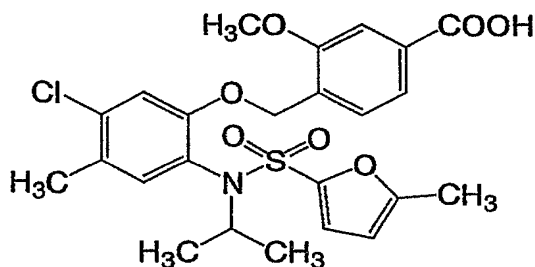


TLC : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.06 (m, 1H), 5.20 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 (11)

- 10 3-メトキシ-4-[2-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]安息香酸



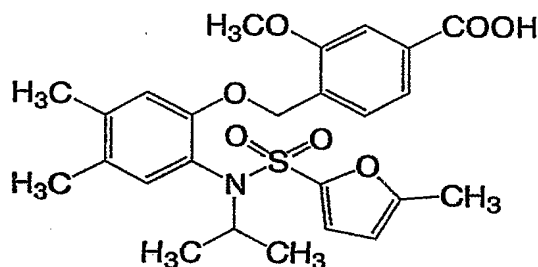
TLC : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 15 NMR :  $\delta$  7.78 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.83 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.05-6.00 (m, 1H), 5.11 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.55-4.40 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.12

(d,  $J = 6.9$  Hz, 6H)。

## 実施例 2 (1 2)

3-メトキシ-4-[2-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリル  
5 リルスルフォニル) アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸

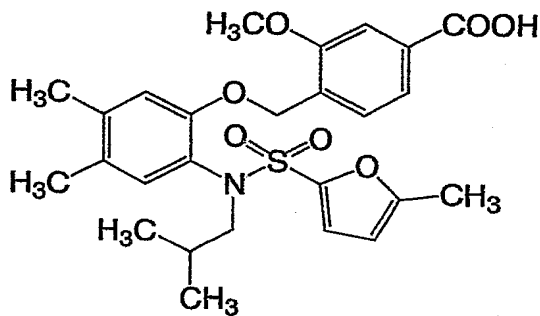


TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.77 (dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.58  
10 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.05-6.00 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.60-4.40 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H)。

## 実施例 2 (1 3)

15 3-メトキシ-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリル  
リルスルフォニル) アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸



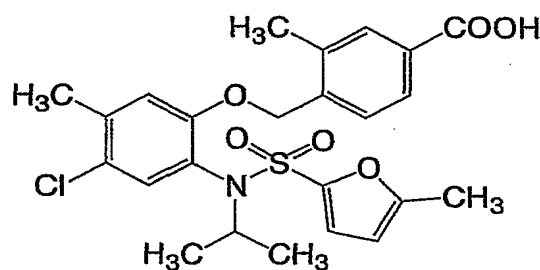
TLC : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.73 (dd,  $J = 8.1, 1.2$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.75-6.70 (m, 2H), 5.95-5.90 (m, 1H), 5.15-4.85 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.51 (br, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 1H), 0.94 (br, 6H)。

#### 実施例 2 (14)

3-メトキシ-4-[2-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル]

10 安息香酸



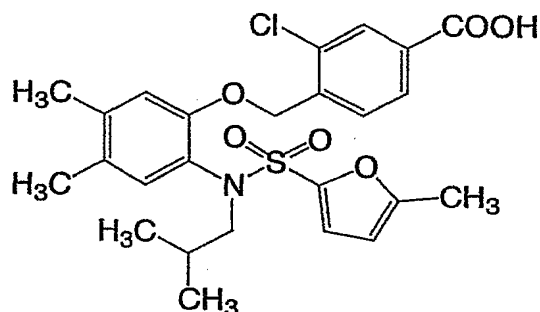
TLC : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  13.02 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.10 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

#### 実施例 2 (15)

3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸

20

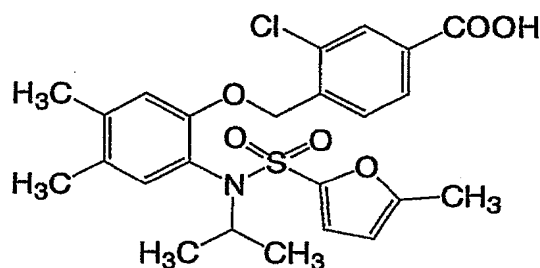


TLC : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.12 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.75 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.96 (m, 1H), 5.25-4.85 (br, 2H), 3.50 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 0.93 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

#### 実施例 2 (16)

- 10 3-クロロ-4-[2-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸



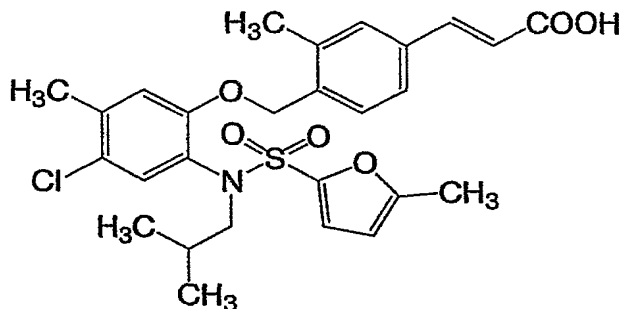
TLC : R f 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.11 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.06 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.86-6.80 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.11 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

## 実施例 2 (17)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリル  
スルフォニル)アミノ]-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル]桂皮

5 酸

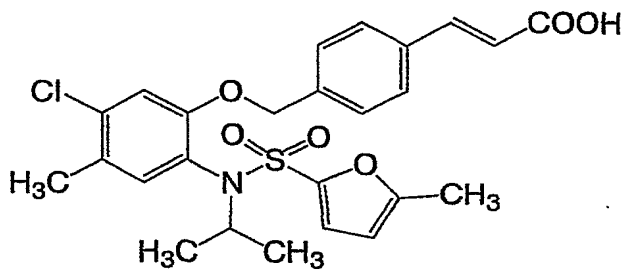


TLC: R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.63 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.45 (s) and 7.44 (d, J = 8.1 Hz) total 2H, 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (s, 1H),  
10 6.72 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 3.3, 1.2 Hz, 1H), 4.98 (brs, 2H), 3.44 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.60 (m, 1H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

## 実施例 2 (18)

15 4-[2-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]桂皮酸

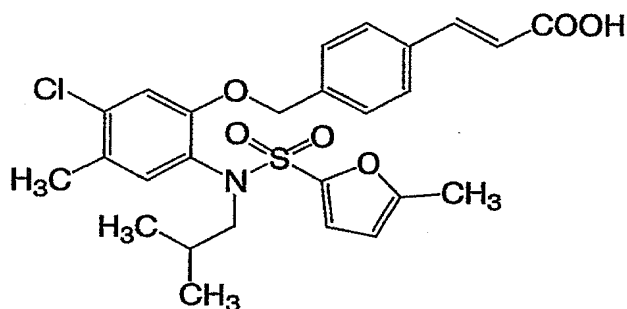


TLC : R f 0.31 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.73 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.57 and 7.49 (each d,  $J = 8.1$  Hz, each 2H), 6.98 and 6.92 (each s, each 1H), 6.81 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.03 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.50-4.38 (m, 1H), 2.30 and 2.28 (each s, each 3H), 1.10 and 1.09 (each d,  $J = 6.6$  Hz, each 3H)。

#### 実施例 2 (19)

4- [2- [N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] -4-メチル-5-クロロフェノキシメチル] 桂皮酸

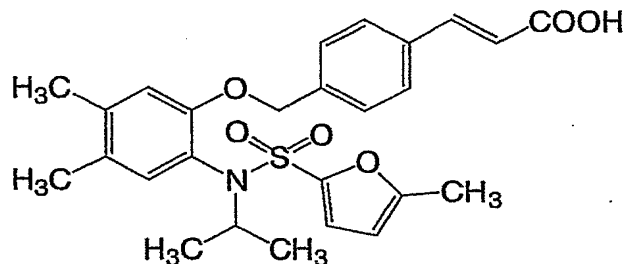


TLC : R f 0.31 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.77 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.56 and 7.35 (each d,  $J = 7.8$  Hz, each 2H), 7.14 and 6.92 (each s, each 1H), 6.72 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 5.00-4.88 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.29 and 2.13 (each s, each 3H), 1.72-1.60 (m, 1H), 0.90 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H)。

#### 実施例 2 (20)

4- [2- [N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸

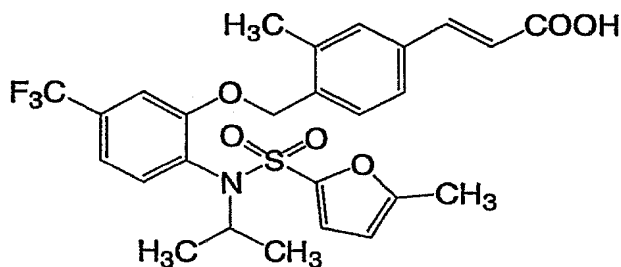


TLC : R f 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.78 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.79 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H),  
 5 6.46 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.47 (sept, J = 6.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.11 and 1.10 (each d, J = 6.6 Hz, each 3H)。

#### 実施例 2 (21)

10 3-メチル-4-[2-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル]桂皮酸



TLC : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

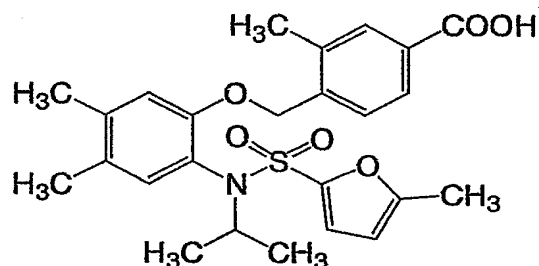
15 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.36 (br s, 1H), 7.61-7.52 (m, 5H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.26 (septet, J = 6.5 Hz, 1H), 2.35 (s,



3H), 2.30 (s, 3H), 0.97 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H)。

## 実施例 2 (22)

3-メチル-4-[2-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリ  
5 ルスルフォニル) アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸

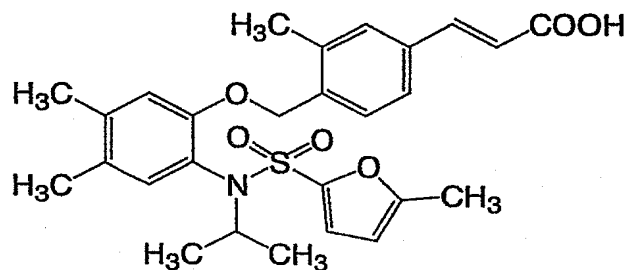


TLC:  $R_f$  0.28 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

NMR:  $\delta$  7.97 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.65 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.01 (dd,  $J = 3.3, 1.2$  Hz, 1H), 5.08 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.47 (quin,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.11 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

## 実施例 2 (23)

15 3-メチル-4-[2-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリ  
ルスルフォニル) アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸

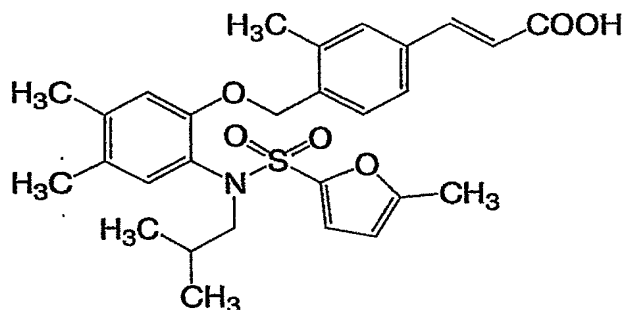


TLC : R f 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

MS (FAB, Pos.) : 498 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 2 (24)

- 5 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]桂皮酸



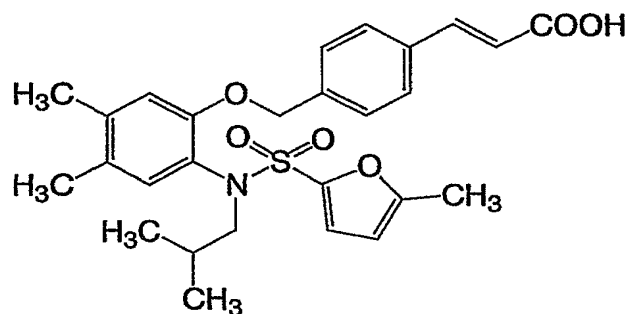
TLC : R f 0.26 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

MS (FAB, Pos.) : 512 (M + H)<sup>+</sup>.

10

#### 実施例 2 (25)

- 4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]桂皮酸



- 15 TLC : R f 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

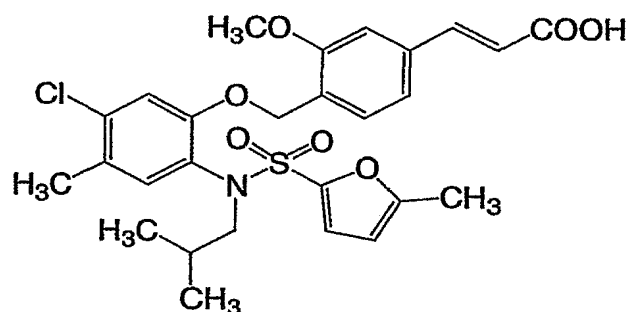
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 16.2 Hz, 1H),

7.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.79 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.13 (m, 1H), 5.10-4.80 (m, 2H), 3.40-3.20 (m, 2H, covered with  $H_2O$  in  $DMSO-d_6$ ), 2.18 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.58-1.42 (m, 1H), 0.82 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

5

## 実施例 2 (26)

3-メトキシ-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]桂皮酸



10

TLC:  $R_f$  0.30 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

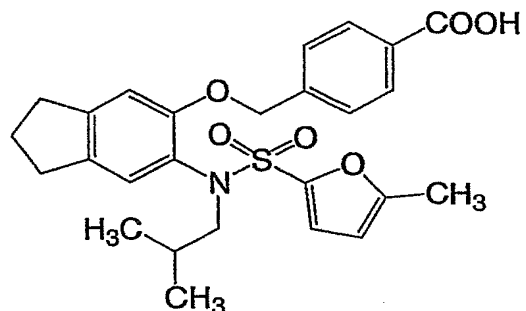
NMR:  $\delta$  7.76 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.72 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.00-5.90 (m, 1H), 4.95 (brs, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.48 (brs, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.75-1.60 (m, 1H), 0.91 (brd,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

15

## 実施例 2 (27)

4-[6-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]安息香酸

20

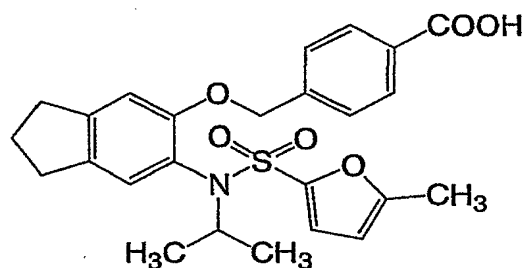


TLC : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.11 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.73 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 5.94 (m, 1H), 5.15-4.85 (br, 2H), 3.60-3.40 (br, 2H), 2.86 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.02-0.82 (br, 6H)。

#### 実施例 2 (28)

4-[6-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]安息香酸

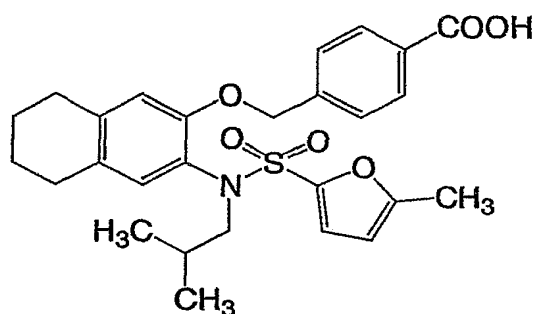


TLC : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.81 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.17-5.05 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 2.93-2.79 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.12 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.11 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

## 実施例 2 (29)

4- [7- [N-イソブチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イルオキシメチル] 安息香酸



5

TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

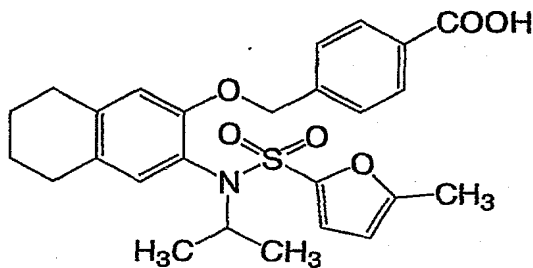
NMR :  $\delta$  8.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.73 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.15-4.82 (br, 2H), 3.48 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.77-2.60 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.82-1.60 (m, 5H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

10

## 実施例 2 (30)

4- [7- [N-イソプロピル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-6-イルオキシメチル] 安息香酸

15



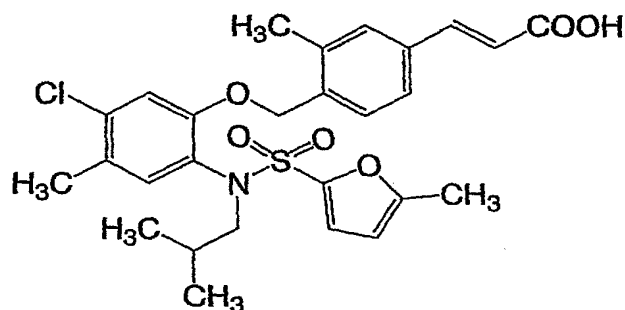
TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.16-5.04 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.82-1.69 (m, 4H), 1.12 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.11 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

5

### 実施例 2 (31)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]桂皮酸



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

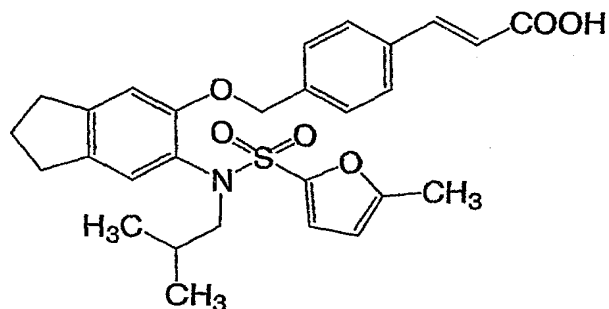
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.65 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.46 (s) and 7.44 (d,  $J = 7.8$  Hz) total 2H, 7.34 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.71 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.50 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.07 (dd,  $J = 3.3$ , 0.9 Hz, 1H), 4.95 (m, 2H), 3.44 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.61 (m, 1H), 0.87 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

15

### 実施例 2 (32)

4-[6-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸

20

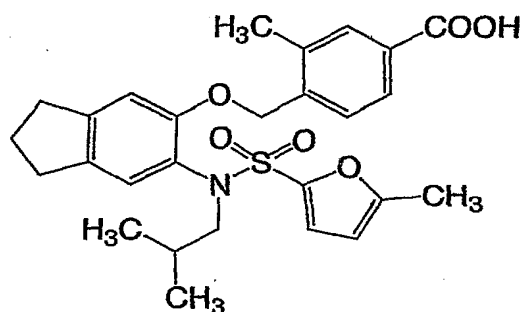


TLC : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.79 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H),  
 5 6.47 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.93 (m, 1H), 5.10-4.80 (br, 2H), 3.60-3.40 (br, 2H), 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.00-0.82 (br, 6H)。

### 実施例 2 (33)

- 10 3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]安息香酸



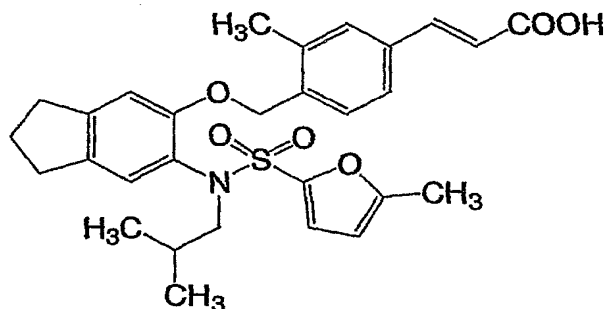
TLC : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub> + 1 drop of CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.94 (m, 1H), 5.06-4.74 (m, 2H), 3.60-3.37 (m, 2H),  
 15 2.92-2.82 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.17-2.03 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.69

(m, 1H), 1.01-0.80 (m, 6H)。

## 実施例 2 (34)

3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリル  
5 スルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸



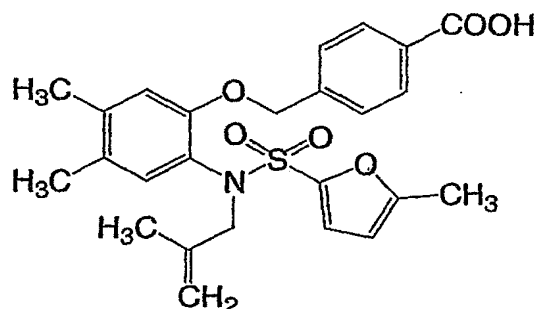
TLC: R<sub>f</sub> 0.30 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR:  $\delta$  7.78 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.10 (s, 1H),  
6.80 (s, 1H), 6.72 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.94  
10 (m, 1H), 5.04-4.77 (m, 2H), 3.59-3.37 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 4H), 2.34  
(s, 3H), 2.14-2.05 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.00-0.82 (m,  
6H)。

## 実施例 2 (35)

15 4-[2-[N-(2-メチル-2-プロペニル)-N-(5-メチル-2-  
フリルスルフォニル) アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル] 安  
息香酸



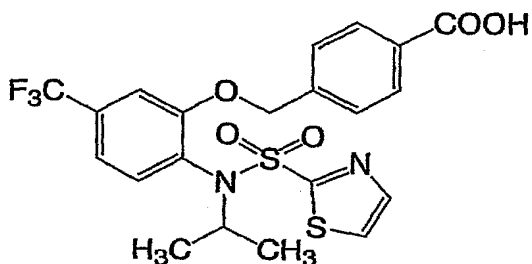


TLC : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.74 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.00-5.95 (m, 1H), 5.00 (brs, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.26 (brs, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)。

#### 実施例 2 (36)

4 - [2 - [N - イソプロピル - N - (2 - チアゾリルスルフォニル) アミノ] - 5 - トリフルオロメチルフェノキシメチル] 安息香酸

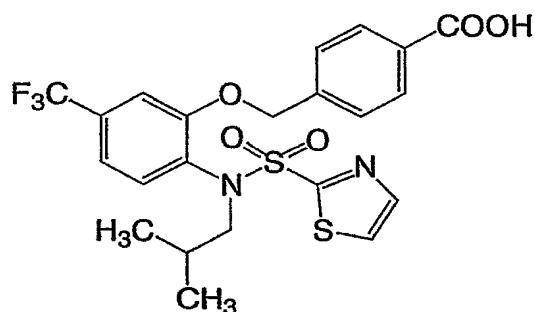


TLC : R f 0.58 (酢酸エチル) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (brs, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (brd, J = 8.1 Hz, 1H), 5.23 (ABd, J = 12.6 Hz) and 5.14 (ABd, J = 12.6 Hz) total 2H, 4.64 (sept, J = 6.9 Hz, 1H), 1.15 (d, J = 6.9 Hz) and 1.14 (d, J = 6.9 Hz) total 6H。

## 実施例 2 (37)

4- [2- [N-イソブチル-N- (2-チアゾリルスルフォニル) アミノ]  
-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 安息香酸



5

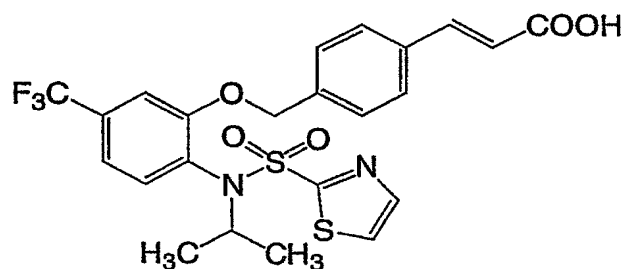
TLC : R f 0.60 (酢酸エチル) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz) and 7.37 (s) total 3H, 7.32 (brd, J = 7.2 Hz, 1H), 5.02 (br, 2H), 3.60 (brd, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70-1.58 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

10

## 実施例 2 (38)

4- [2- [N-イソプロピル-N- (2-チアゾリルスルフォニル) アミ  
ノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 桂皮酸



15

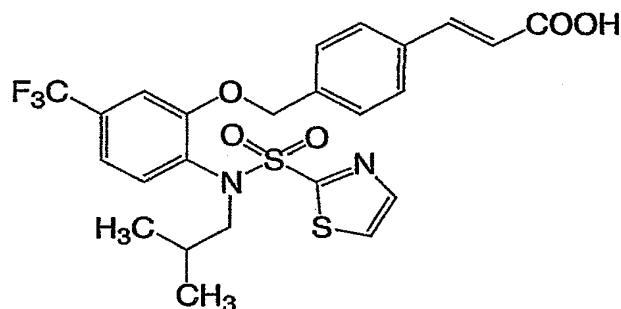
TLC : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.91 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.69

(d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H),  
 7.42 (s, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.29 (brd,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.52  
 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 5.18 (ABd,  $J = 12.3$  Hz) and 5.09 (ABd,  $J = 12.3$   
 Hz) total 2H, 4.63 (sept,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 1.15 (d,  $J = 6.6$  Hz) and 1.13  
 5 (d,  $J = 6.6$  Hz) total 6H.

### 実施例 2 (39)

4- [2- [N-イソブチル-N- (2-チアゾリルスルフォニル) アミノ]  
 -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 桂皮酸



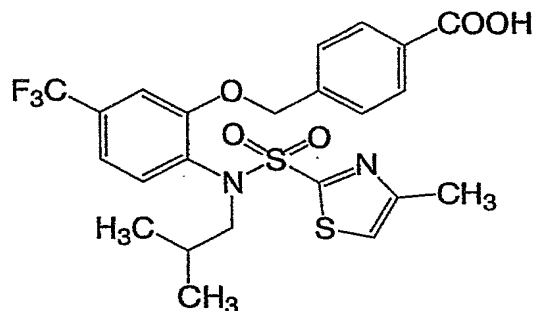
10

TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.76-7.70 (m, 2H), 7.64 (s) and 7.63 (d,  $J = 15.9$  Hz)  
 total 3H, 7.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.38-7.28 (m, 4H), 6.53 (d,  $J = 15.9$   
 Hz, 1H), 5.04-4.90 (m, 2H), 3.60 (brd,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.72-1.56 (m,  
 15 1H), 0.92 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

### 実施例 2 (40)

4- [2- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォ  
 ニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 安息香酸

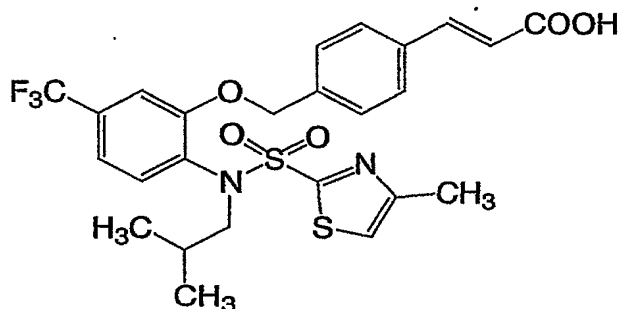


TLC : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H),  
 7.42-7.30 (m) and 7.27 (s) total 5H, 5.18-4.90 (m, 2H), 3.63-3.58 (m,  
 5 2H), 2.23 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.66 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

#### 実施例 2 (41)

4- [2- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォ  
 ニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 桂皮酸



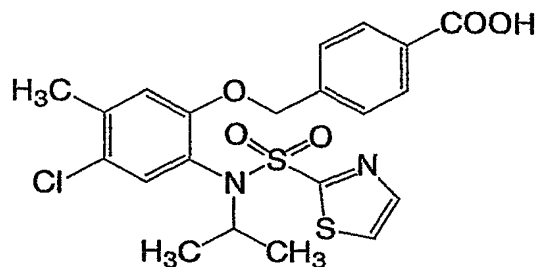
10

TLC : R f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 15.9 Hz, 1H),  
 7.56-7.46 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H),  
 6.56 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.20-4.85 (m, 2H), 3.49 (d, J = 6.9 Hz, 2H),  
 15 2.21 (s, 3H), 1.53 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

#### 実施例 2 (42)

4- [2- [N-イソプロピル-N- (2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル] 安息香酸

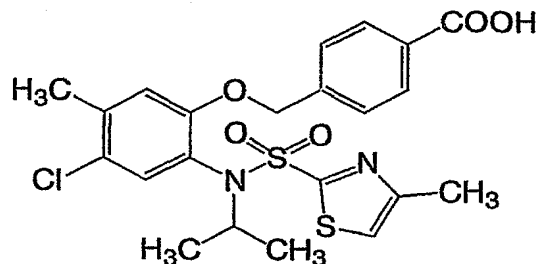


TLC : R f 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

5 NMR :  $\delta$  8.13 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.91 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.16 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

#### 10 実施例 2 (43)

4- [2- [N-イソプロピル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル] 安息香酸



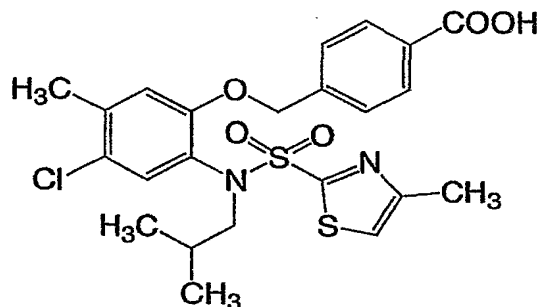
TLC : R f 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR :  $\delta$  8.13 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 2.49 (d,  $J = 0.6$  Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.14 (d,  $J =$

6.6 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 (44)

4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォ  
5 ニル)アミノ]-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル]安息香酸

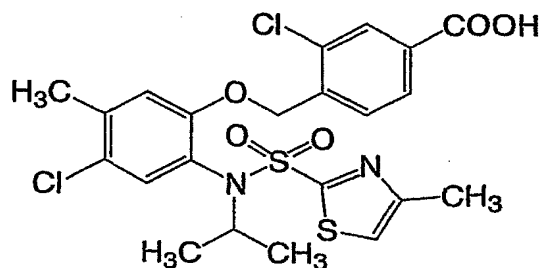


TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR:  $\delta$  8.12 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.10-4.78 (m, 2H), 3.57 (brs, 10 2H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.70 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

#### 実施例 2 (45)

3-クロロ-4-[2-[N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チア  
15 ゴリルスルフォニル)アミノ]-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル]安息香酸



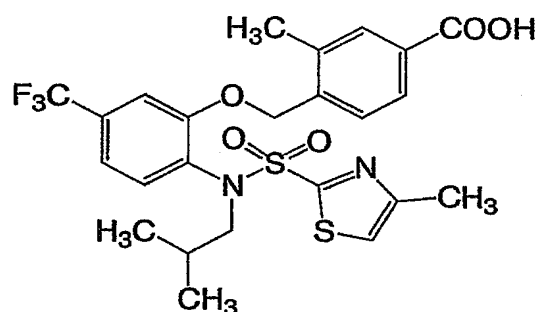
TLC: R<sub>f</sub> 0.69 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2) ;

NMR :  $\delta$  8.12 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.06 (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.11-7.10 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.23 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 5.15 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.71 (quin,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.52 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.56 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.34 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

## 実施例 2 (46)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリル)スルフォニル]アミノ]-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル]

## 10 安息香酸



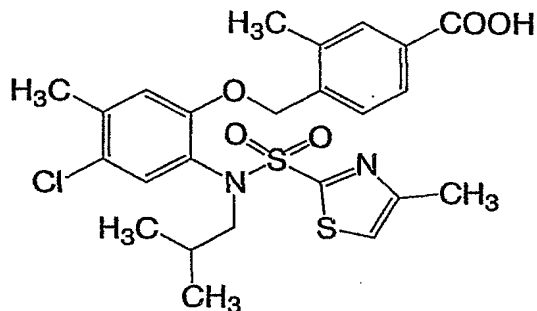
TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.06-4.85 (m, 2H), 3.70-3.50 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.75-1.59 (m, 1H), 0.91 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

## 実施例 2 (47)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリル)スルフォニル]アミノ]-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル]

## 安息香酸

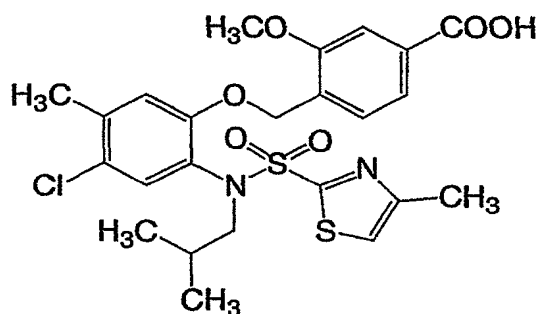


TLC : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.79 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H),  
 7.29 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.20-4.65 (m, 2H),  
 5 3.55-3.35 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.65-1.47  
 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

#### 実施例 2 (48)

3-メトキシ-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チア  
 10 ゴリルスルフォニル) アミノ]-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル]  
 安息香酸



TLC : R f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

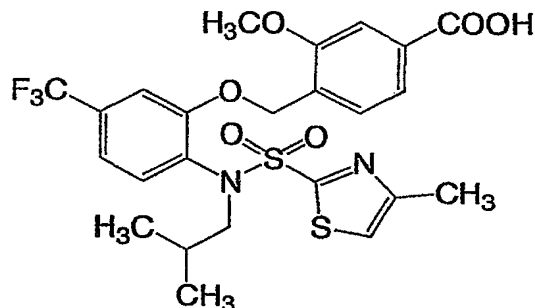
NMR :  $\delta$  7.74 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.31  
 15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.10-  
 4.70 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.59 (br, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H),  
 1.80-1.60 (m, 1H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。



## 実施例 2 (49)

3-メトキシ-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル]

## 5 安息香酸

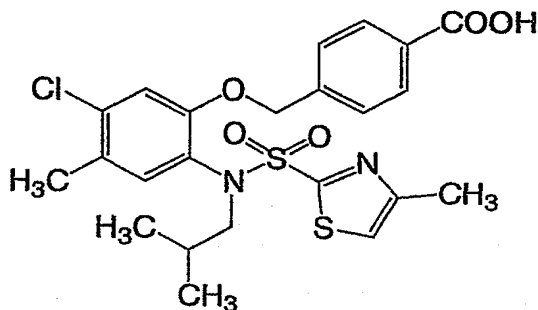


TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.73 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34-7.19 (m, 3H), 6.95 (m, 1H), 5.12-4.80 (m, 2H),  
 10 3.95 (s, 3H), 3.77-3.48 (m, 2H), 2.34 (s, 3H),  
 1.77-1.60 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

## 実施例 2 (50)

4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォ  
 15 ニル)アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル] 安息香酸



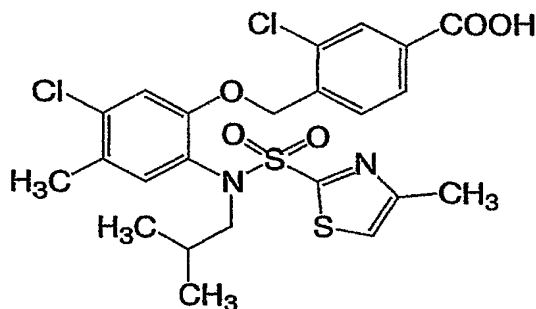
TLC : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.11 and 7.33 (each d,  $J = 8.4$  Hz, each 2H), 7.22 (s, 1H), 6.92 and 6.91 (each s, each 1H), 5.10-4.70 (m, 2H), 3.74-3.42 (m, 2H), 2.31 and 2.30 (each s, each 3H), 1.78-1.62 (m, 1H), 1.05-0.83 (m, 6H)。

5

## 実施例 2 (51)

3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリル)スルフォニル]アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]安息香酸



10

TLC : R f 0.28 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

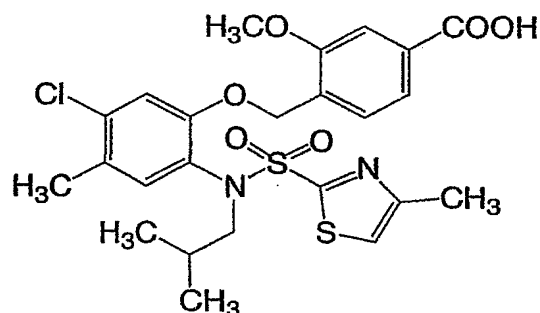
NMR :  $\delta$  8.11 (s, 1H), 8.02 and 7.45 (each d,  $J = 8.1$  Hz, each 1H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.12-4.74 (m, 2H), 3.75-3.45 (m, 2H), 2.32 and 2.31 (each s, each 3H), 1.80-1.62 (m, 1H), 1.05-0.82 (m, 6H)。

15

## 実施例 2 (52)

3-メトキシ-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリル)スルフォニル]アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]安息香酸

20



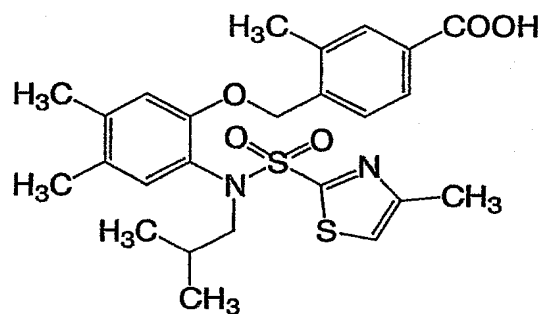
TLC : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H),  
6.95 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.09-4.62 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.78-3.45  
5 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.79-1.63 (m, 1H), 1.08-0.85 (m, 6H)。

## 実施例 2 (53)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾ  
リルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]安息香

10 酸



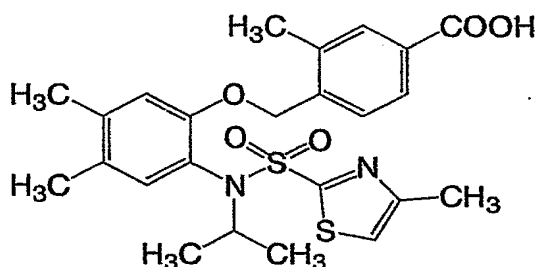
TLC : R f 0.76 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR :  $\delta$  7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz,  
1H), 7.08 (s, 1H), 6.90 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.91 (br, 1H),  
15 4.79 (br, 1H), 3.65 (br, 1H), 3.56 (br, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (d, J  
= 0.9 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.71 (sep, J = 6.9 Hz, 1H),  
1.03-0.92 (br, 6H)。

## 実施例 2 (54)

3-メチル-4-[2-[N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]安息

## 5 香酸

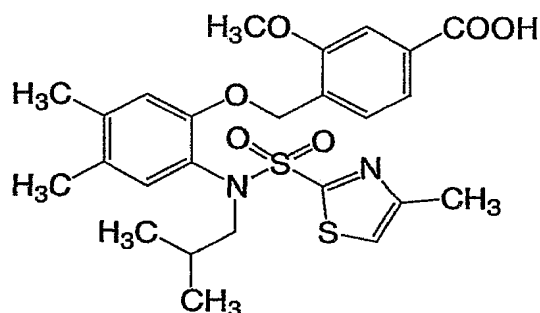


TLC : R<sub>f</sub> 0.78 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR :  $\delta$  7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.03 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.69 (quin, J = 6.6 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

## 実施例 2 (55)

15 3-メトキシ-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸

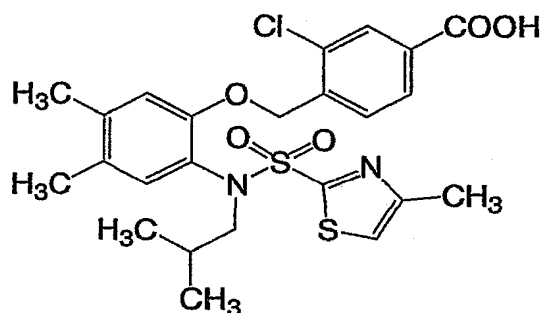


TLC : R f 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.72 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.95 (br, 1H), 4.75 (br, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (br, 1H), 3.56 (br, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.80-1.65 (m, 1H), 0.97 (br, 6H)。

#### 実施例 2 (56)

3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸



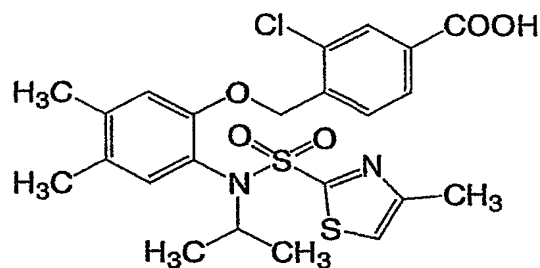
TLC : R f 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.20-4.70 (br, 2H), 3.80-3.45 (br, 2H), 2.32 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.07-0.85 (br, 6H)。

## 実施例 2 (57)

3-クロロ-4-[2-[N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]安息

## 5 香酸

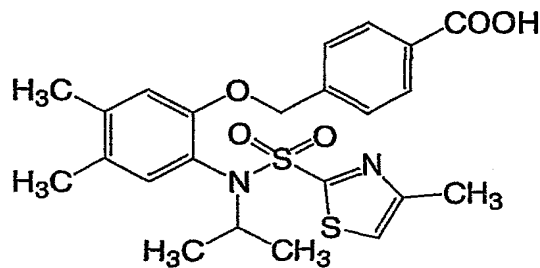


TLC: R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.14 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.08 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.47 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

## 実施例 2 (58)

4-[2-[N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸

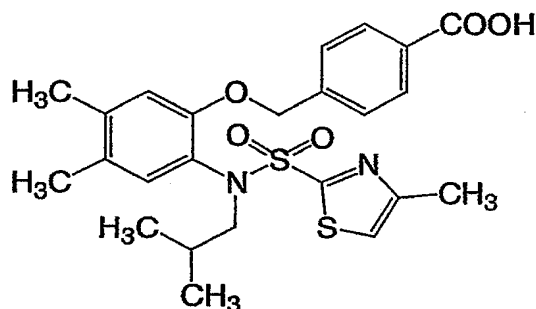


TLC : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.11-8.08 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.06 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 2.46 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H),  
 5 2.16 (s, 3H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

## 実施例 2 (59)

4- [2- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸



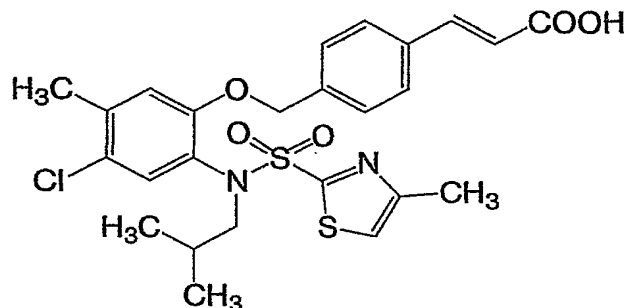
10

TLC : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.89 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.08-4.68 (m, 2H), 3.75-3.45 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.04-0.83  
 15 (m, 6H)。

## 実施例 2 (60)

4- [2- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル] 桂皮酸

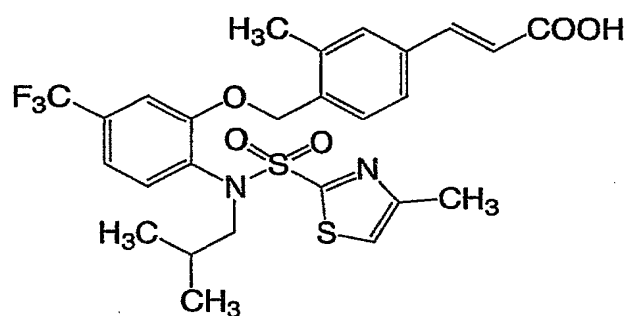


TLC : R f 0.22 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.69 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32-7.24 (m) and 7.29 (d, J = 8.1 Hz) total 4H, 7.05 (s, 1H), 6.52 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.05-4.70 (m, 2H, covered with H<sub>2</sub>O in CD<sub>3</sub>OD), 3.63-3.50 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.65 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

## 実施例 2 (61)

- 10 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル]桂皮酸



TLC : R f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

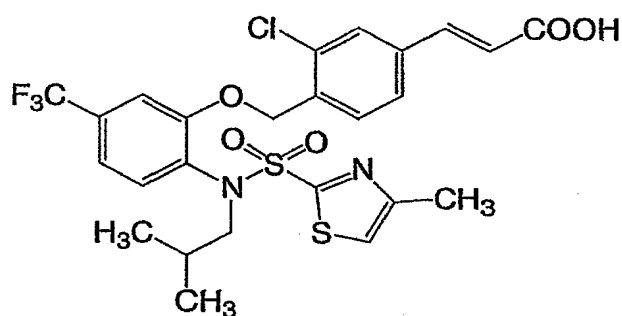
- 15 NMR :  $\delta$  7.76 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.48 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.03-4.82 (m, 2H), 3.70-3.50 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s,



3H), 1.74-1.58 (m, 1H), 0.91 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H)。

## 実施例 2 (6 2)

3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾ  
5 リルスルフォニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル]  
桂皮酸

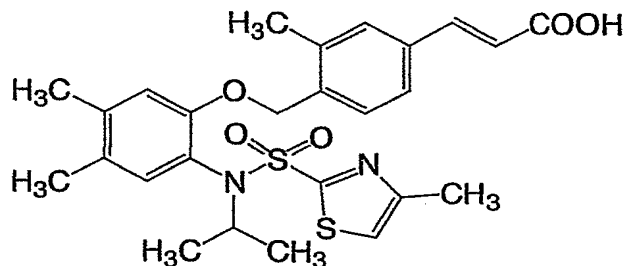


TLC : R<sub>f</sub> 0.28 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR :  $\delta$  7.71 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 3H),  
10 7.29 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H) 7.19 (s, 1H), 7.01 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 6.50  
(d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 5.02 (br, 2H), 3.62 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.35 (s,  
3H), 1.68 (sep,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 0.93 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

## 実施例 2 (6 3)

15 3-メチル-4-[2-[N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チア  
ゾリルスルフォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮  
酸

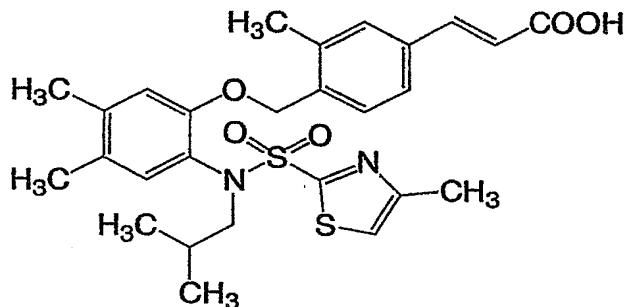


TLC : R f 0.20 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

MS (FAB, Pos.) : 515 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 5 実施例 2 (64)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリル)スルフォニル]アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]桂皮酸

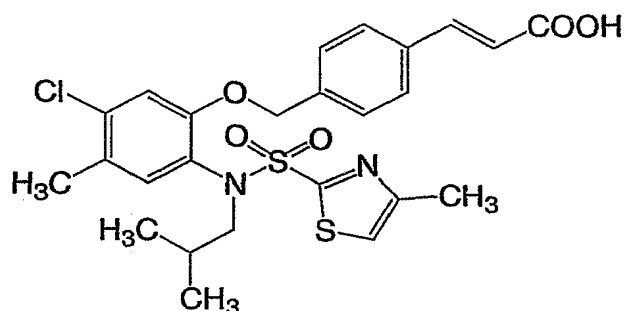


TLC : R f 0.22 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

10 MS (FAB, Pos.) : 529 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 2 (65)

4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリル)スルフォニル]アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]桂皮酸

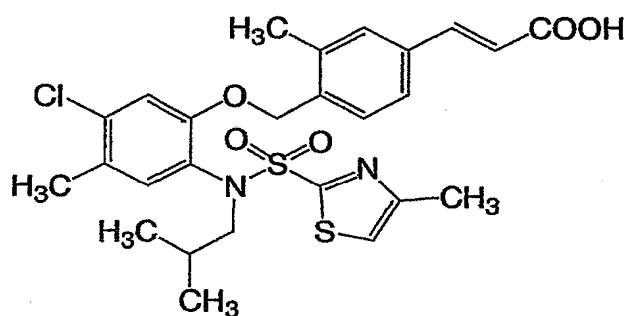


TLC : R f 0.31 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.79 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.56 and 7.27 (each d,  $J = 8.1$  Hz, each 2H), 7.21 (s, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.48 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H),  
 5 5.00-4.65 (m, 2H), 3.72-3.42 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 6H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.05-0.83 (m, 6H)。

#### 実施例 2 (66)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾ  
 10 リルスルフォニル) アミノ] -4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]  
 桂皮酸



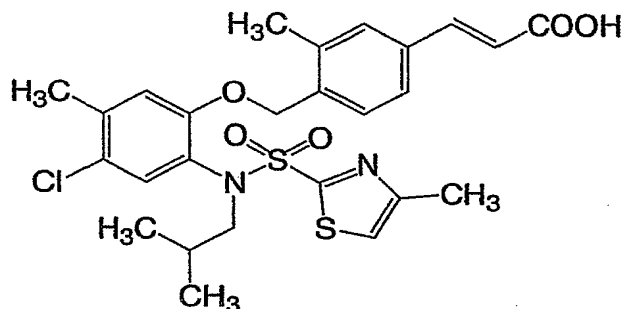
TLC : R f 0.30 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.76 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.30-7.15 (m,  
 15 2H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.47 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.95-4.67 (m, 2H),  
 3.72-3.40 (m, 2H), 2.38-2.22 (m, 9H), 1.77-1.61 (m, 1H), 1.05-0.82 (m,  
 6H)。

### 实施例 2 (67)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾ  
リルスルフォニル)アミノ]-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル]

## 5 桂皮酸

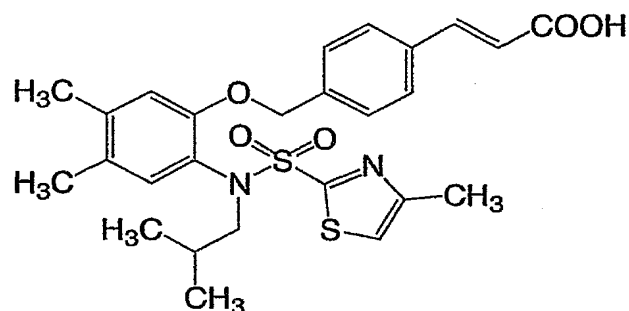


TLC : R f 0.41 (クロロホルム：メタノール=9：1) ;

NMR :  $\delta$  7.76 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.47 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 5.04-4.66 (m, 2H), 3.65-3.39 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.75-1.61 (m, 1H), 0.92 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

### 实施例 2 (68)

15 4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]桂皮酸

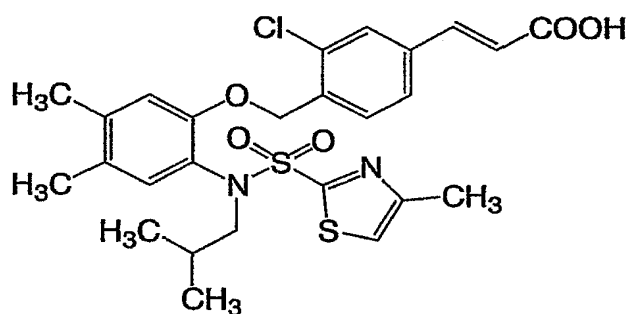


TLC : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 513 (M - H)<sup>-</sup>.

## 5 実施例 2 (69)

3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]桂皮酸



TLC : R f 0.17 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

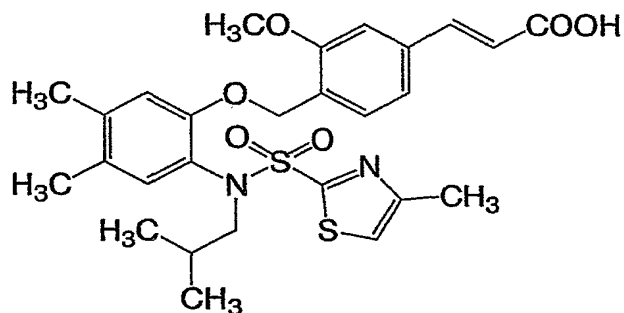
10 NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.57 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.10-4.60 (m, 2H), 3.63-3.50 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (d, J = 1.2 Hz) and 2.20 (s) total 6H, 1.66 (m, 1H), 1.03-0.85 (m, 6H).

15

## 実施例 2 (70)

3-メトキシ-4-[2-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]桂皮酸

ゾリルスルフォニル) アミノ] - 4, 5-ジメチルフエノキシメチル] 桂皮酸

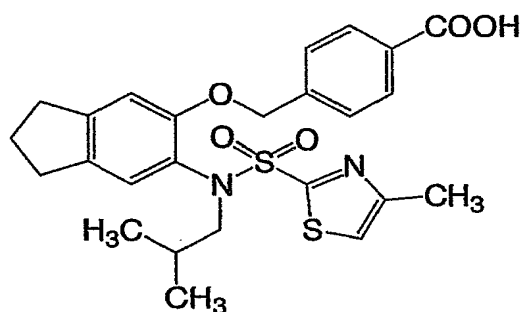


TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

5 MS (FAB, Pos.) : 545 (M + H)<sup>+</sup>.

## 実施例 2 (71)

4 - [6 - [N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸



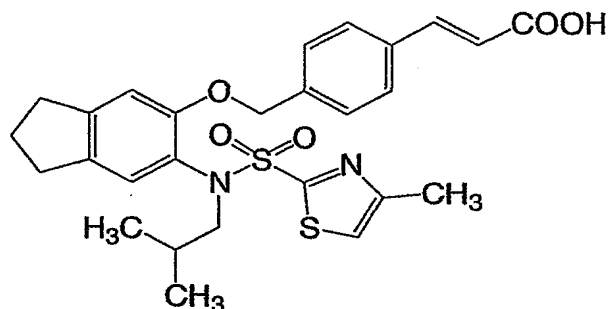
10

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.89 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.06-4.70 (br, 2H), 3.78-3.45 (br, 2H), 2.87 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.31 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.09 (m, 15 2H), 1.74 (m, 1H), 1.04-0.86 (br, 6H)。

## 実施例 2 (72)

4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸



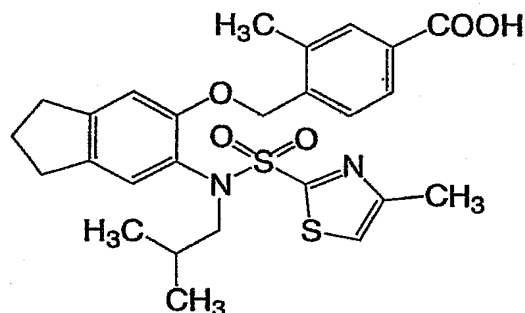
5 TLC: R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR:  $\delta$  7.79 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.89 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.47 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.05-4.60 (br, 2H), 3.78-3.45 (br, 2H), 2.86 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 2.30 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.73 (m,

10 1H), 1.06-0.83 (br, 6H)。

## 実施例 2 (73)

3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]安息香酸



15

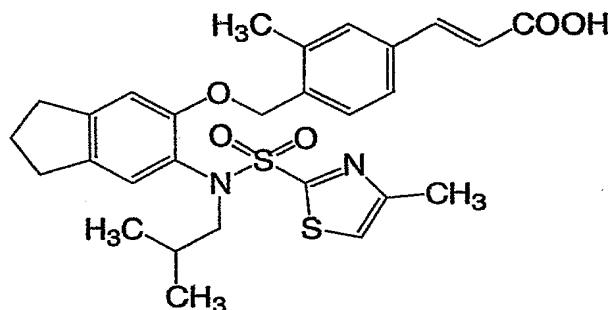
TLC: R<sub>f</sub> 0.34 (塩化メチレン:メタノール=19:1);

NMR :  $\delta$  7.95-7.92 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.93 (brs, 1H), 4.73 (brs, 1H), 3.75-3.45 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (d,  $J = 0.6$  Hz, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.08-0.80 (brs, 6H)。

5

#### 実施例 2 (74)

3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリル)スルフォニル]アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸



10 TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

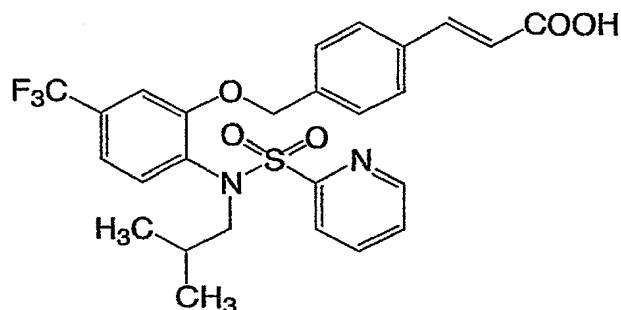
NMR :  $\delta$  7.76 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.46 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.90 (brs, 1H), 4.69 (brs, 1H), 3.75-3.43 (m, 2H), 2.95-2.80 (m, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.09 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.05-0.85 (brs, 6H)。

15

#### 実施例 2 (75)

4-[2-[N-イソブチル-N-(2-ピリジル)スルフォニル]アミノ]-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル]桂皮酸



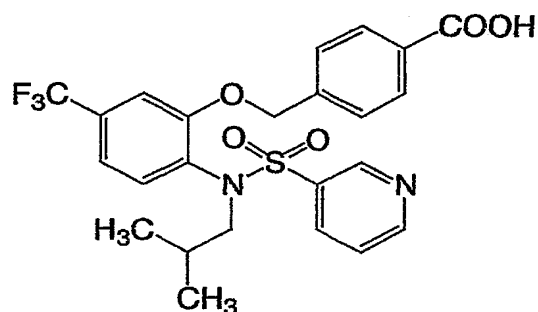


TLC : R f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.39 (ddd, J = 4.5, 1.5, 0.9 Hz, 1H), 7.82 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 7.5, 4.5, 0.9 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 4H), 6.54 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.95-4.78 (m, 2H), 3.61 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.60 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

## 実施例 2 (76)

- 10 4- [2- [N-イソブチル-N-(3-ピリジルスルフォニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 安息香酸

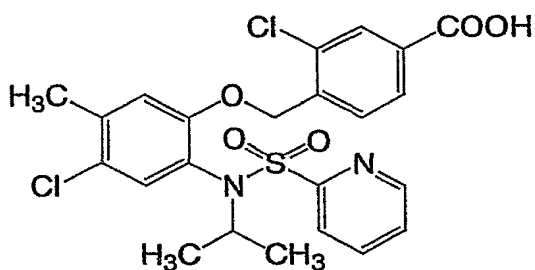


TLC : R f 0.27 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  8.63 (m, 1H), 8.53 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz) and 7.94 (m) total 3H, 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.10-4.80 (m, 2H), 3.58-3.40 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 0.92 (brd, J = 6 Hz, 6H)。

## 実施例 2 (77)

3-クロロ-4-[2-[N-イソプロピル-N-(2-ピリジルスルフォ  
ニル) アミノ]-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル] 安息香酸



5

TLC: R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム:メタノール=9:1);

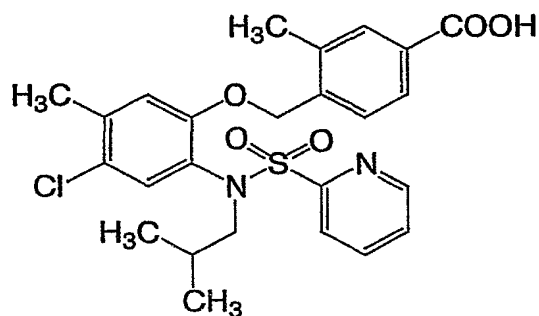
NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.63 (m, 1H), 8.02 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98-7.84 (m, 3H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.16 (ABd, J = 13.5 Hz) and 5.08 (ABd, J = 13.5 Hz) total 2H, 4.61 (sept, J = 6.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz) and 1.10 (d, J = 6.6 Hz) total 6H.

10

## 実施例 2 (78)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(2-ピリジルスルフォ  
ニル) アミノ]-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル] 安息香酸

15

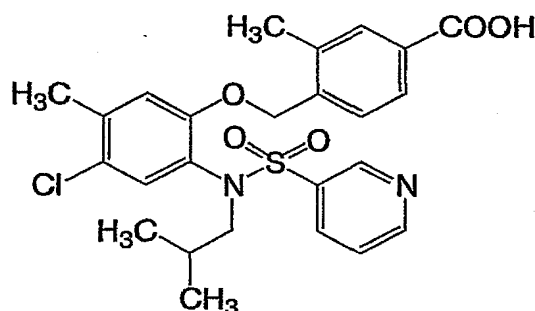


TLC: R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム:メタノール=10:1);

NMR :  $\delta$  8.52 (m, 1H), 7.94-7.92 (m, 2H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 4.83 (brs, 2H), 3.65-3.50 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.66 (m, 1H), 0.91 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

## 5 実施例 2 (79)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(3-ピリジルスルフォニル)アミノ]-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル]安息香酸

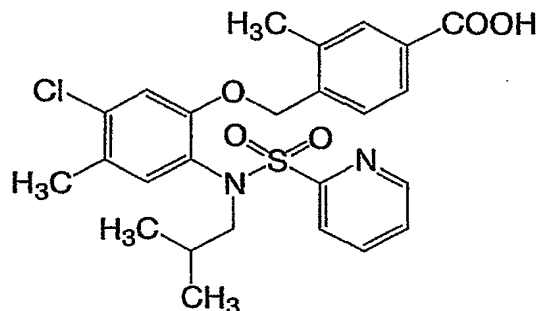


TLC : R<sub>f</sub> 0.16 (塩化メチレン:メタノール=20:1) ;

10 NMR :  $\delta$  12.90 (s, 1H), 8.67 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.62 (dd,  $J = 4.8$ , 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dt,  $J = 8.1$ , 1.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 8.1$ , 4.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.95 (br, 1H), 4.76 (br, 1H), 3.45-3.30 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.49 (sep,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 0.90-0.70  
15 (br, 6H)。

## 実施例 2 (80)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(2-ピリジルスルフォニル)アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]安息香酸

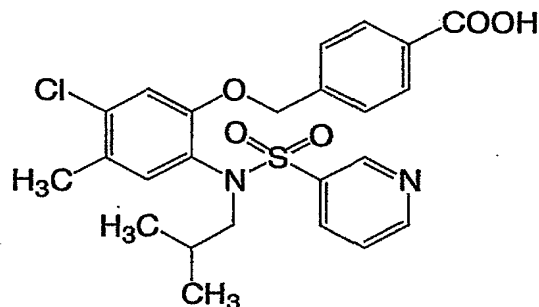


TLC : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.50-8.40 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.75-7.60 (m, 2H),  
 7.30-7.20 (m, 3H), 6.89 (s, 1H), 4.76 (br, 2H), 3.61 (br, 2H), 2.31 (s,  
 5 3H), 2.29 (s, 3H), 1.75-1.55 (m, 1H), 1.00-0.80 (m, 6H)。

## 実施例 2 (81)

4- [2- [N-イソブチル-N- (3-ピリジルスルフォニル) アミノ]  
 -4-メチル-5-クロロフェノキシメチル] 安息香酸



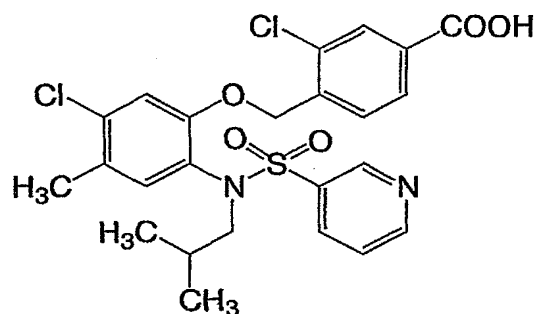
10

TLC : R f 0.31 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.83 (d, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H),  
 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78-7.71 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29-7.22 (m,  
 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.94-4.72 and 4.50-4.25 (each  
 15 m, each 1H), 3.75-3.56 and 3.45-3.24 (each m, each 1H), 2.36 (s, 3H),  
 1.79-1.63 (m, 1H), 1.16-0.80 (m, 6H)。

## 実施例 2 (82)

3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(3-ピリジルスルフォニル)アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]安息香酸

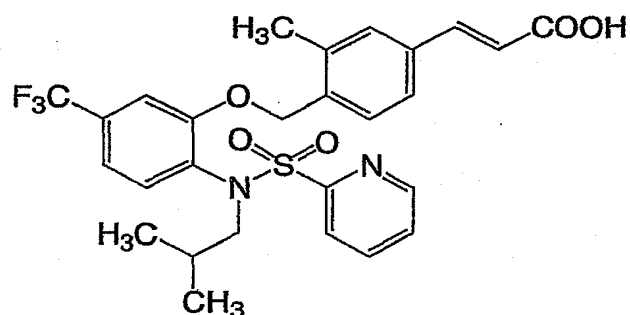


5 TLC: R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR:  $\delta$  8.87 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.92-4.74 and 4.54-4.34 (each m, each 1H), 3.72-3.63 and 3.50-3.33 (each m, each 1H), 2.39 (s, 3H), 1.84-1.68 (m, 1H), 1.20-0.92 (m, 6H)。

## 実施例 2 (83)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(2-ピリジルスルフォニル)アミノ]-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル]桂皮酸

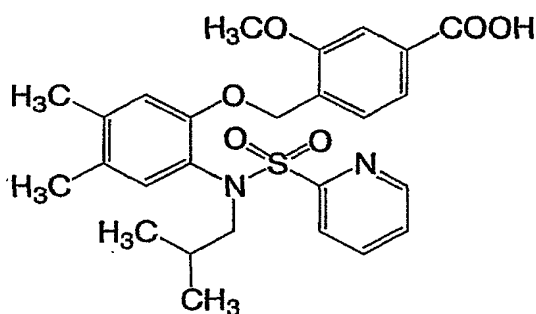


TLC : R f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.39 (br s, 1H), 8.51 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 5H), 7.35 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.00 (br s, 2H), 3.49 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.45 (triple septet,  $J = 7.0, 7.0$  Hz, 1H), 0.78 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H)。

#### 実施例 2 (84)

- 10 3-メトキシ-4-[2-[N-イソブチル-N-(2-ピリジルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸

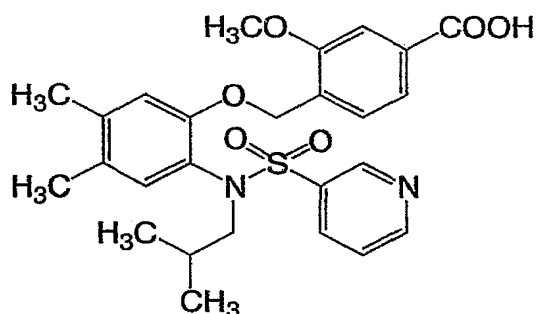


TLC : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.47 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.75-7.60 (m, 3H), 7.56 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.84 (br, 1H), 4.66 (br, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.61 (br, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 1H), 0.96 (br, 6H)。

#### 実施例 2 (85)

- 20 3-メトキシ-4-[2-[N-イソブチル-N-(3-ピリジルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸

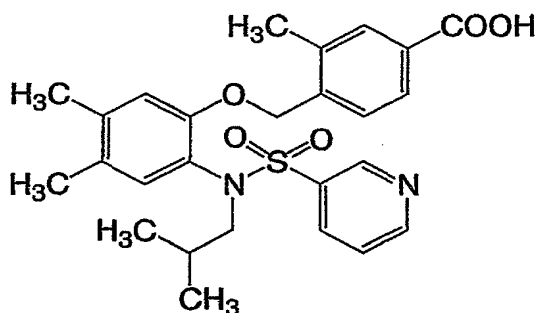


TLC : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.86 (dd,  $J = 2.1, 0.9$  Hz, 1H), 8.57 (dd,  $J = 5.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.75–7.65 (m, 2H), 7.61 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.30–7.20 (m, 2H), 6.92 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.75 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75–3.60 (m, 1H), 3.45–3.35 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.85–1.65 (m, 1H), 1.09 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H)。

#### 10 実施例 2 (86)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(3-ピリジルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸



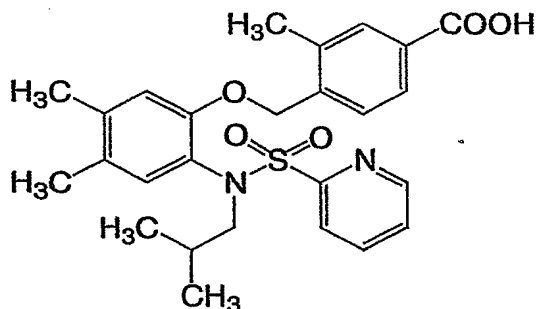
TLC : R f 0.61 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

15 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.87 (brs, 1H), 8.64 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J = 4.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.91 (dt,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.1, 4.8$  Hz, 1H), 7.04–6.96 (m, 3H),

4.92 (br, 1H), 4.66 (br, 1H), 3.48-3.22 (br, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.49 (sep,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 0.98-0.75 (m, 6H)。

## 実施例 2 (87)

- 5 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(2-ピリジルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸



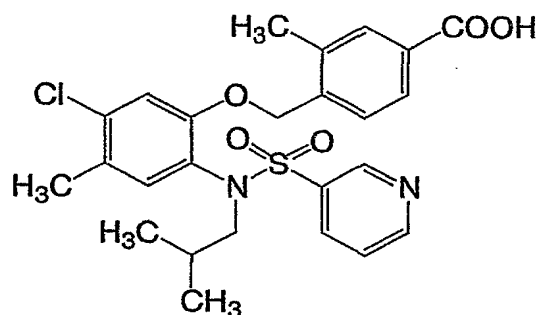
- TLC: R<sub>f</sub> 0.66 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2);  
 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12.88 (s, 1H), 8.47 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.87 (dt,  $J = 1.5, 7.8$  Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.42 (ddd,  $J = 7.8, 4.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.80 (br, 2H), 3.57 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.49 (sep,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 0.81 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

15

## 実施例 2 (88)

- 3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(3-ピリジルスルフォニル)アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]安息香酸



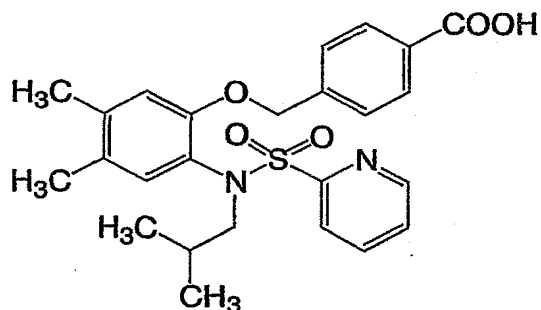


TLC : R f 0.31 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.83 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.61 (dd,  $J = 5.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (dt,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (dd,  $J = 8.1, 5.4$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.88-4.65 and 4.54-4.34 (each m, each 1H), 3.71-3.53 and 3.43-3.24 (each m, each 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.78-1.63 (m, 1H), 1.08-0.79 (m, 6H)。

#### 10 実施例 2 (89)

4 - [2 - [N - イソブチル - N - (2 - ピリジルスルフォニル) アミノ] - 4, 5 - ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸



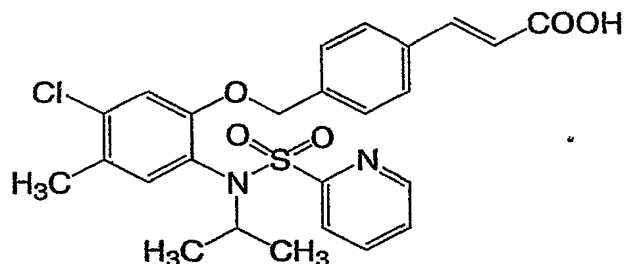
TLC : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR :  $\delta$  8.46 (m, 1H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.02-4.50 (m, 2H), 3.83-3.43 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.04-0.82

(m, 6H)。

## 実施例 2 (90)

4-[2-[N-イソプロピル-N-(2-ピリジルスルフォニル)アミノ]  
5-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]桂皮酸

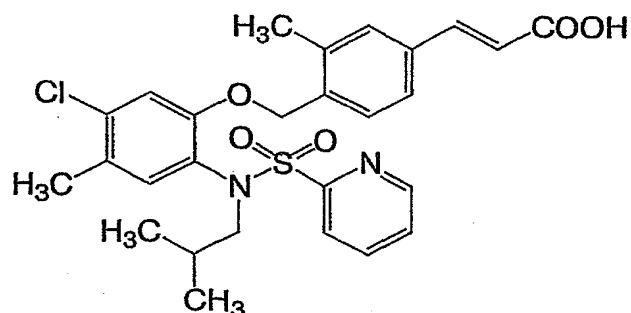


TLC: R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR:  $\delta$  8.70-8.60 (m, 1H), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35-7.25 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.48 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

## 15 実施例 2 (91)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(2-ピリジルスルフォニル)アミノ]-4-メチル-5-クロロフェノキシメチル]桂皮酸

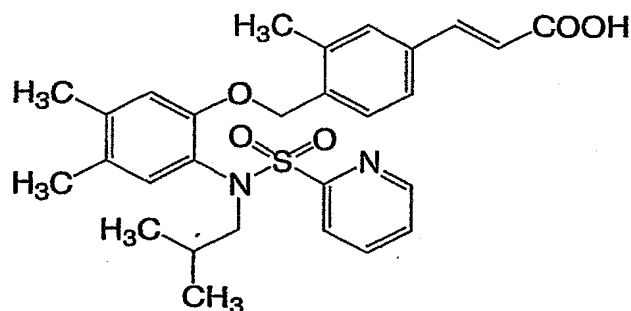


TLC : R f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.50-8.40 (m, 1H), 7.77 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.75-7.60 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.49 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.73 (br, 2H), 3.60 (br, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.70-1.55 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

#### 実施例 2 (92)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(2-ピリジルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]桂皮酸

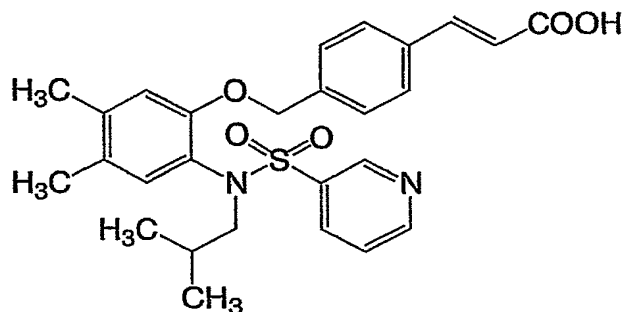


TLC : R f 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 20 : 1) ;

MS (FAB, Pos.) : 509 (M + H)<sup>+</sup>。

#### 15 実施例 2 (93)

4-[2-[N-イソブチル-N-(3-ピリジルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]桂皮酸

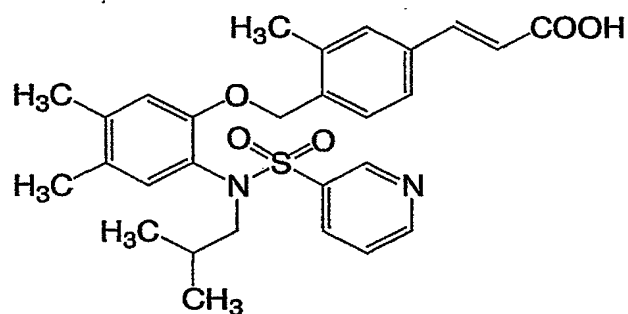


TLC : R f 0.27 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 493 (M - H)<sup>-</sup>.

#### 5 実施例 2 (94)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(3-ピリジルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]桂皮酸

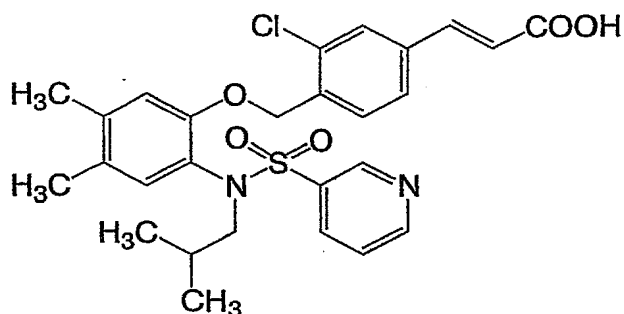


TLC : R f 0.33 (塩化メチレン : メタノール = 20 : 1) ;

10 MS (FAB, Pos.) : 509 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 実施例 2 (95)

3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(3-ピリジルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]桂皮酸

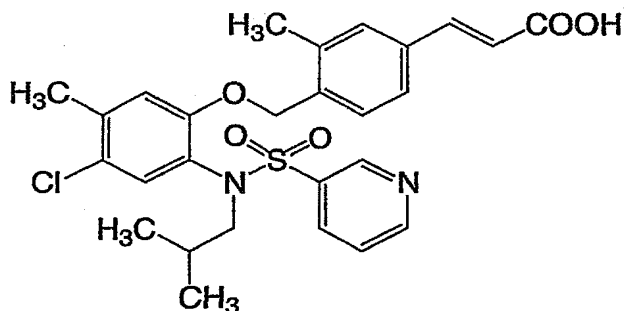


TLC : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.88-8.82 (m, 1H), 8.61-8.52 (m, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.61 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32-7.20 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.50 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.88-4.75 and 4.53-4.41 (each m, each 1H), 3.74-3.58 and 3.48-3.32 (each m, each 1H), 2.29 and 2.25 (each s, each 3H), 1.82-1.63 (m, 1H), 1.15-0.82 (m, 6H)。

#### 10 実施例 2 (96)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(3-ピリジルスルフォニル)アミノ]-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル]桂皮酸



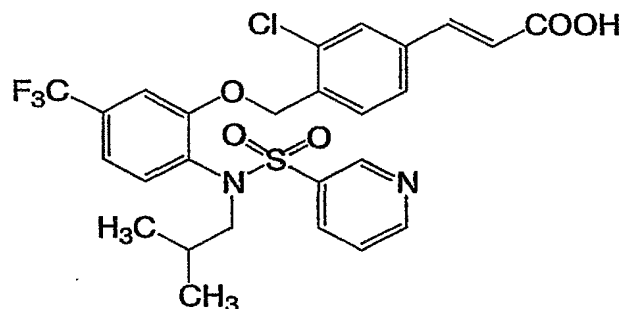
TLC : R f 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.65 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.54 (d, J = 16.2 Hz) and 7.51 (s) total 2H, 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.53 (d,

$J = 16.2 \text{ Hz}$ , 1H), 5.00–4.85 (m, 2H), 3.48–3.10 (m, 2H, covered with  $\text{H}_2\text{O}$  in  $\text{DMSO-d}_6$ ), 2.34 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.48 (m, 1H), 0.93 (m, 6H)。

実施例 2 (97)

- 5 3-クロロ-4-[2-[N-イソブチル-N-(3-ピリジルスルフォニル)アミノ]-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル]桂皮酸



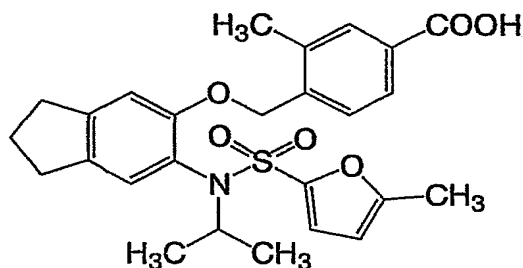
TLC:  $R_f$  0.25 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 567 ( $M - H$ )<sup>-</sup>.

10

実施例 2 (98)

- 3-メチル-4-[6-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]安息香酸



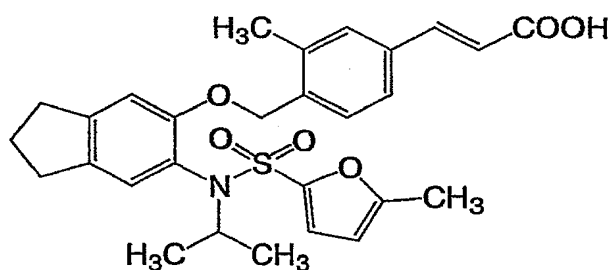
- 15 TLC:  $R_f$  0.45 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7.79 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.59 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.11 (s, 1H), 6.90 (d,  $J = 3.3 \text{ Hz}$ , 1H), 6.82 (s, 1H),

6.30-6.20 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 2.87 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.79 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 2H), 0.97 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

## 5 実施例 2 (99)

3-メチル-4-[6-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸



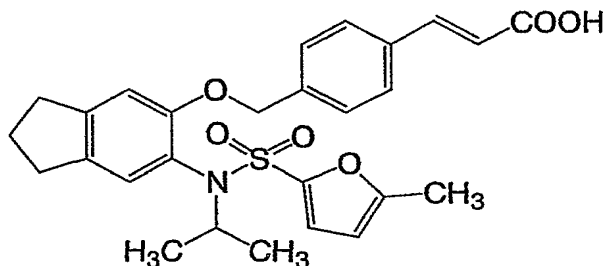
TLC:  $R_f$  0.50 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

- 10 NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.60-7.50 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 6.89 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.52 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 6.30-6.20 (m, 1H), 5.04 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 5.01 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 2.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.78 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 2H), 0.97 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

15

## 実施例 2 (100)

4-[6-[N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸

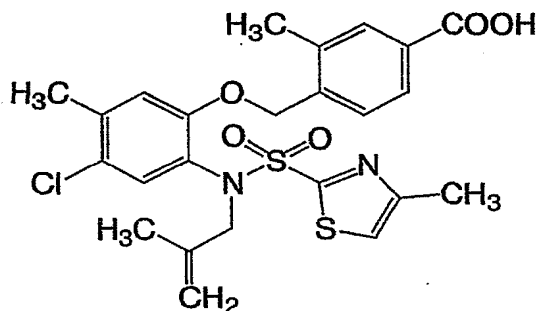


TLC : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.79 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.80 (d, J = 3.3 Hz, 1H),  
 5 6.46 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.02 (m, 1H), 5.14-5.00 (m, 2H), 4.46 (m, 1H),  
 2.91-2.80 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

#### 実施例 2 (101)

10 3-メチル-4-[2-[N-(2-メチル-2-プロペニル)-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4-クロロ-5-メチルフェノキシメチル]安息香酸



TLC : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

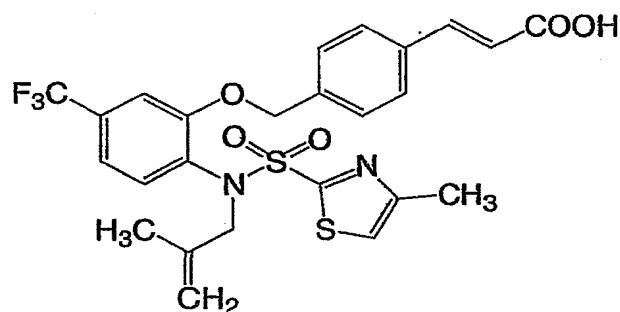
15 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.79 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H),  
 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.97 (m, 2H), 4.77  
 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.22



(s, 3H), 1.68 (s, 3H)。

## 実施例 2 (102)

4- [2- [N- (2-メチル-2-プロペニル) -N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 桂皮酸

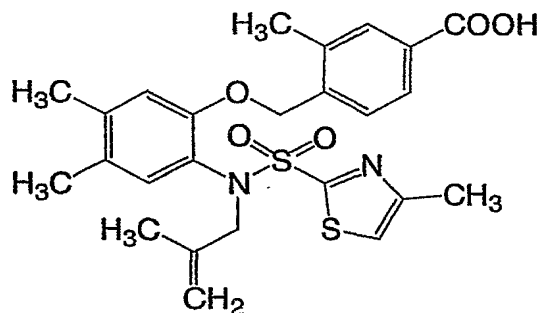


TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.80 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.50 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.77 (s, 3H)。

## 実施例 2 (103)

3-メチル-4- [2- [N- (2-メチル-2-プロペニル) -N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸

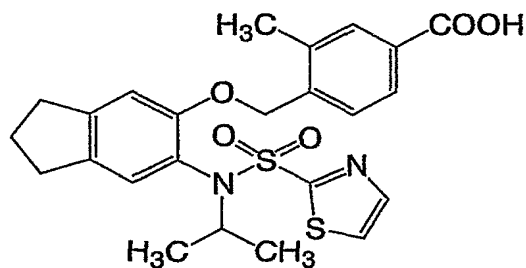


TLC : R f 0.24 (塩化メチレン：メタノール=19：1) :

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7.77-7.73 (m, 2H), 7.50 (brs, 1H), 7.23 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.87 (brs, 2H), 4.74 (brs, 1H), 4.71 (brs, 1H), 4.20 (brs, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.16 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)。

### 实施例 2 (104)

3-メチル-4-[6-[N-イソプロピル-N-(2-チアゾリルスルフ  
10 オニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]安息香酸

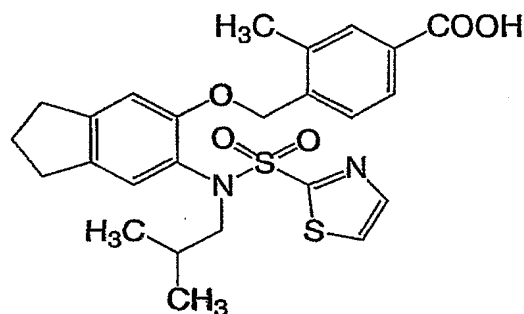


TLC : R f 0.43 (クロロホルム：メタノール=9：1) ;

NMR :  $\delta$  7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H),  
15 6.86 (s, 1H), 5.05 and 4.99 (each d, J = 13.5 Hz, each 1H), 4.69 (sept, J = 6.6 Hz, 1H), 2.94-2.79 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.18 and 1.15 (each d, J = 6.6 Hz, each 3H).

## 実施例 2 (105)

3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]安息香酸



5

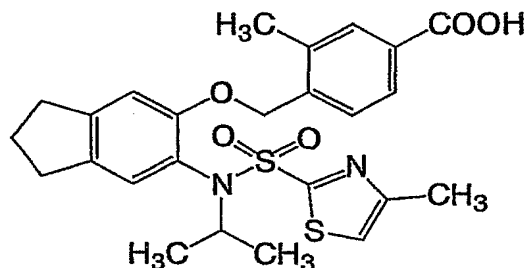
TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.71 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.02-4.64 (m, 2H), 3.81-3.43 (m, 2H), 2.95-2.76 (m, 4H),

10 2.34 (s, 3H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 1H), 1.08-0.83 (m, 6H)。

## 実施例 2 (106)

3-メチル-4-[6-[N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]安息香酸



15

TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

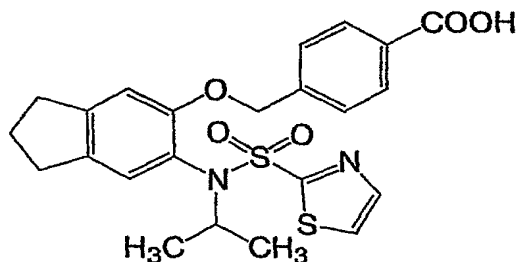
NMR :  $\delta$  7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz,

1H), 7.00 (brs, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.05 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.18 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

5

### 実施例 2 (107)

4- [6- [N-イソプロピル-N-(2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸



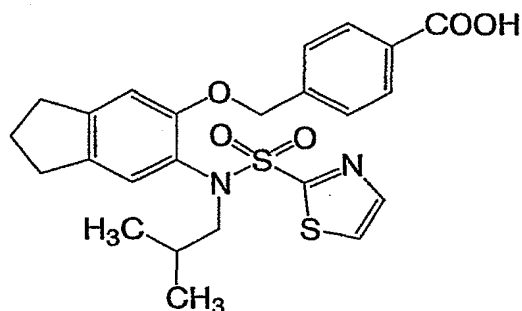
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.13 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.88 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.06 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 5.05 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 4H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.18 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.16 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

15

### 実施例 2 (108)

4- [6- [N-イソブチル-N-(2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸

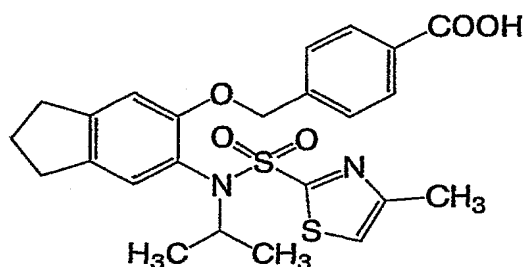


TLC : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.11 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.71 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.75 (s, 1H),  
 5 4.97 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.80-3.47 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 4H),  
 2.15-2.01 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.05-0.85 (m, 6H)。

#### 実施例 2 (109)

4- [6- [N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸  
 10

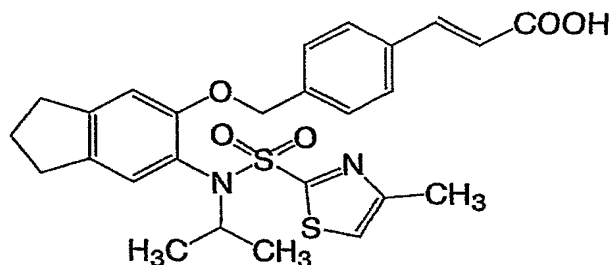


TLC : R f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.98 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.11-5.00 (m, 2H), 4.71 (m,  
 15 1H), 2.91-2.79 (m, 4H), 2.47 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.18  
 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

## 実施例 2 (110)

4-[6-[N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸

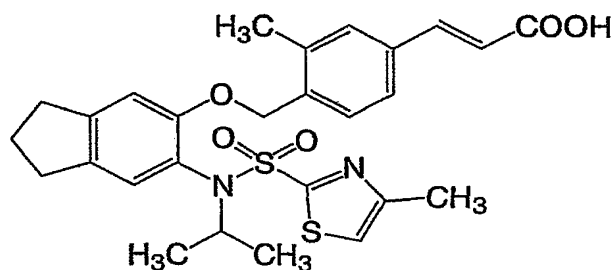


5 TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR:  $\delta$  7.79 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.47 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.06-4.95 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 4H), 2.46 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 2.16-2.01 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

## 実施例 2 (111)

3-メチル-4-[6-[N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸



15

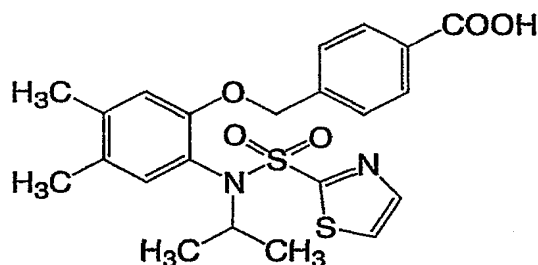
TLC: R<sub>f</sub> 0.30 (塩化メチレン:メタノール=19:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  12.38 (brs, 1H), 7.57 (brs, 1H), 7.56 (d, J = 15.9

Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (brd,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.53 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.99 (brs, 2H), 4.47 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.37 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.04 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

## 実施例 2 (1 1 2)

4- [2- [N-イソプロピル-N-(2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸



10

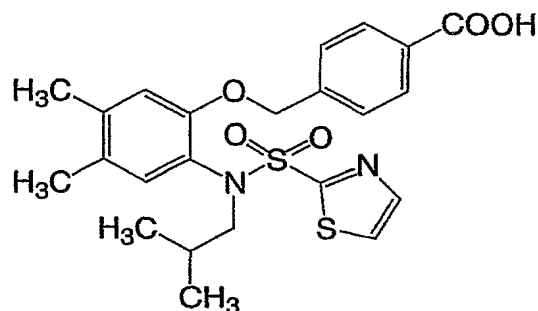
TLC : R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.10 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.86 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.72 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.19 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

15

## 実施例 2 (1 1 3)

4- [2- [N-イソブチル-N-(2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸

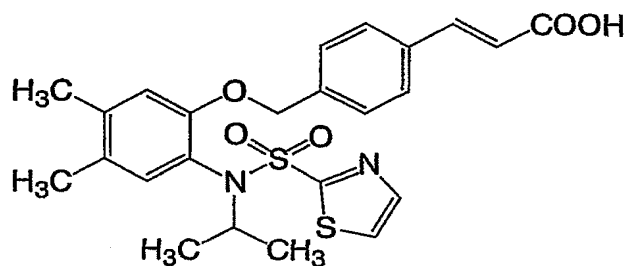


TLC : R f 0.56 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.11 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.70 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.10-4.65 (m, 2H), 3.80-3.45 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.71 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.15-0.95 (m, 6H)。

#### 実施例 2 (114)

4 - [ 2 - [ N - イソプロピル - N - ( 2 - チアゾリルスルフォニル ) アミノ ] - 4, 5 - ジメチルフェノキシメチル ] 桂皮酸



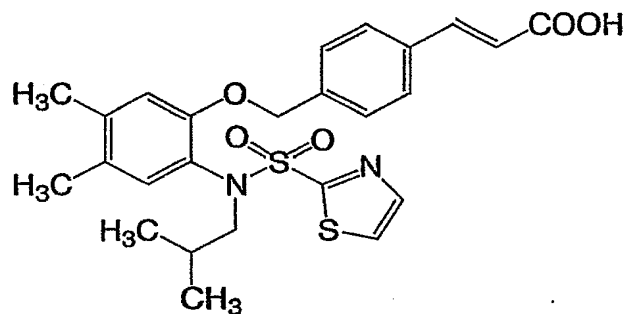
TLC : R f 0.56 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.86 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.79 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.42 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.46 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.98 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.71 (sept,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.18 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。



## 実施例 2 (115)

4- [2- [N-イソブチル-N- (2-チアゾリルスルフォニル) アミノ]  
-4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 桂皮酸



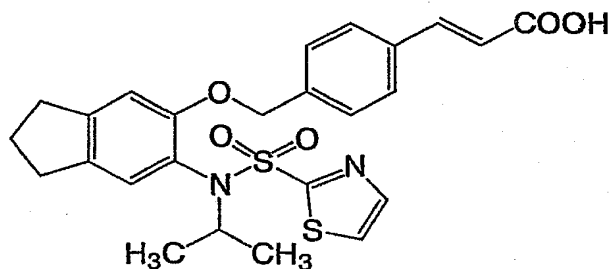
5

TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.79 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.47 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.00-4.62 (m, 2H),  
10 3.80-3.45 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.70 (sept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.10-0.96 (m, 6H)。

## 実施例 2 (116)

4- [6- [N-イソプロピル-N- (2-チアゾリルスルフォニル) アミ  
15 ノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸

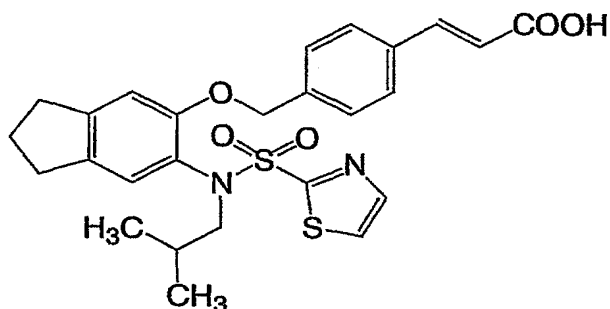


TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.87 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.48 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 5.01 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 5.00 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 4H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.17 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

### 実施例 2 (117)

4-[6-[N-イソブチル-N-(2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸



10

TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

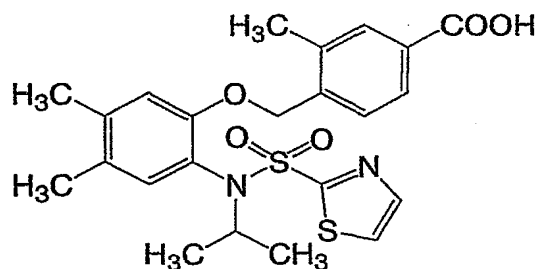
NMR :  $\delta$  7.80 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.48 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.78-3.46 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 4H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.02-0.83 (m, 6H)。

15

### 実施例 2 (118)

3-メチル-4-[2-[N-イソプロピル-N-(2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸

20

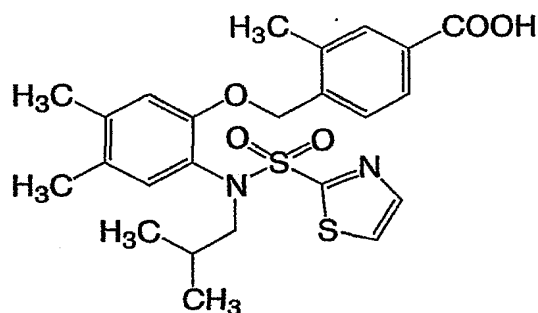


TLC : R f 0.27 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.00-7.90 (m, 2H), 7.87 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.85 and 6.77 (each s, each 1H),  
 5 5.09-4.92 (m, 2H), 4.78-4.62 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.19 and 1.15 (each d, J = 6.6 Hz, each 3H)。

## 実施例 2 (119)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(2-チアゾリルスルフォ  
 10 ニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸

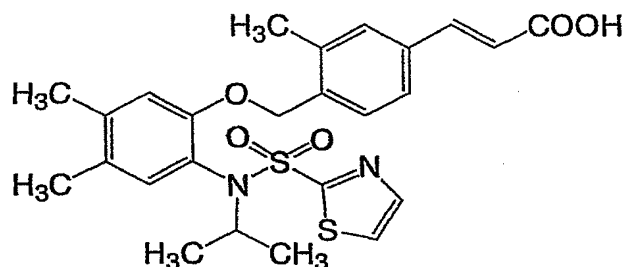


TLC : R f 0.27 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.95-7.89 (m, 2H), 7.70 and 7.34 (each d, J = 3.3 Hz, each 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.06 and 6.69 (each s, each 1H), 5.00-4.68 (m,  
 15 2H), 3.78-3.48 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.08-0.82 (m, 6H)。

## 実施例 2 (120)

3-メチル-4-[2-[N-イソプロピル-N-(2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]桂皮酸



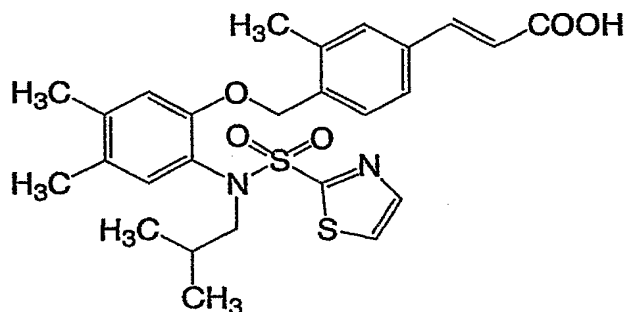
5 TLC: R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR:  $\delta$  7.87 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.52-7.32 (m, 4H), 6.83 and 6.79 (each s, each 1H), 6.46 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.05-4.87 (m, 2H), 4.75-4.62 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.17 and 1.13 (each d, J = 6.6 Hz, each 3H).

10

## 実施例 2 (121)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]桂皮酸



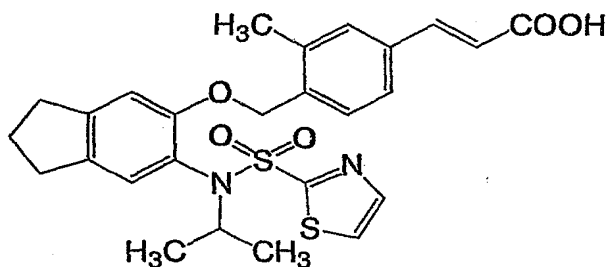
15 TLC: R<sub>f</sub> 0.25 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR:  $\delta$  7.76 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.34 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.05 and 6.70 (each

s, each 1H), 6.47 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.95-4.62 (m, 2H), 3.75-3.48 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.78-1.62 (m, 1H), 1.78-1.62 (m, 6H)。

## 5 実施例 2 (1 2 2)

3-メチルー4-[6-[N-イソプロピル-N-(2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸

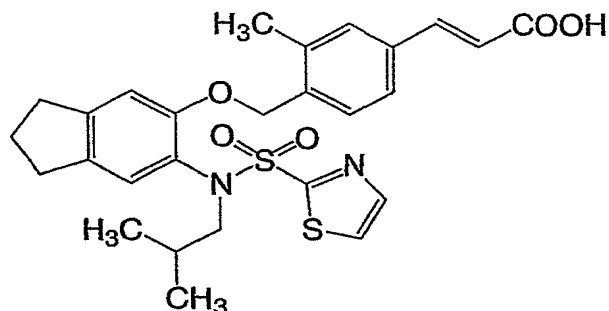


TLC : R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR :  $\delta$  7.88 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.46 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 5.02 and 4.95 (each d,  $J = 12.9$  Hz, each 1H), 4.68 (sept,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.94-2.78 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.17 and 1.14 (each d,  $J = 6.6$  Hz, each 3H)。
- 15

## 実施例 2 (1 2 3)

3-メチルー4-[6-[N-イソブチル-N-(2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸

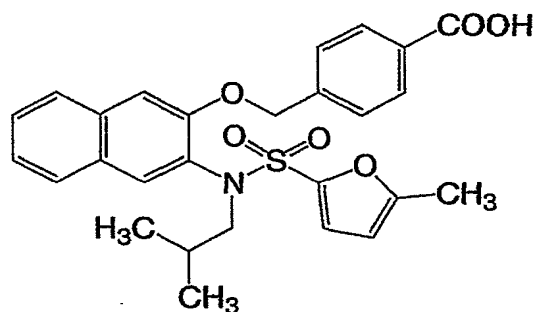


TLC : R f 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.54 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.04-4.66 (m, 2H), 3.57-3.37 (m, 2H), 2.93-2.68 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.11-1.93 (m, 2H), 1.64-1.46 (m, 1H), 0.94-0.74 (m, 6H)。

#### 実施例 2 (124)

10 4-[3-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-2-ナフチルオキシメチル]安息香酸

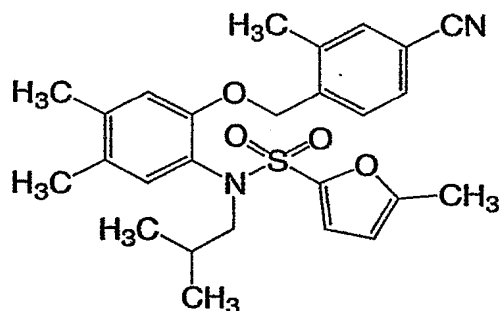


TLC : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR (CD $_3$ OD) :  $\delta$  8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82-7.75 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51-7.35 (m, 3H), 6.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.42-4.95 (br, 2H), 3.62 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.79-1.61 (m, 1H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

## 参考例 4

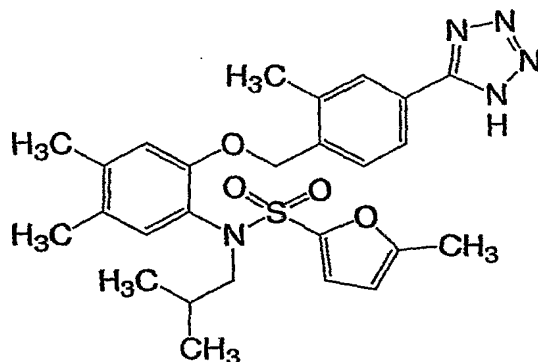
N-[4, 5-ジメチル-2-(2-メチル-4-シアノフェニルメチルオキシ)フェニル]-N-イソブチル-(5-メチル-2-フリル)スルフォ  
5 ニルアミド



- アルゴン雰囲気下、3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-  
10 -メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシ  
メチル]安息香酸(178mg; 実施例2で合成した。)の塩化メチレン  
(1.5mL)溶液を0℃に冷却し、シュウ酸クロライド(48μL)および触  
媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを加え、室温で1時間攪拌した。反応  
液を減圧濃縮し、トルエンで共沸した。残留物をアルゴン雰囲気下、塩化メ  
チレン(1.5mL)に溶解し、0℃に冷却し、アンモニア水(1mL、28%)  
を加え、5分間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、有機層を洗  
15 浄し、乾燥し、減圧濃縮した。残留物をアルゴン雰囲気下、塩化メチレン(1.  
5mL)に溶解し、0℃に冷却し、ピリジン(0.18mL)およびトリフルオ  
ロメタンスルホン酸無水物(0.12mL)を加え、50分間攪拌した。反応  
液に水、次いで酢酸エチルを加えた。有機層を洗浄し、乾燥し、減圧濃縮し  
た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)  
20 で精製し、下記物性値を有する標題化合物(149mg)を得た。  
TLC: R<sub>f</sub> 0.74 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1)。

## 実施例 3

N-〔4, 5-ジメチル-2-〔2-メチル-4-(5-テトラゾリル)フェニルメチルオキシ〕フェニル〕-N-イソブチル-(5-メチル-2-フリル)スルフォニルアミド



- N-〔4, 5-ジメチル-2-(2-メチル-4-シアノフェニルメチルオキシ)フェニル〕-N-イソブチル-(5-メチル-2-フリル)スルフォニルアミド (79 mg; 参考例 4 で合成した。)、アジ化トリメチルスズ (43 mg) を加え、7 時間加熱還流し、さらに、室温で一晩撹拌した。反応液にメタノール (3 mL) および 2 N 塩酸 (2 mL) を加え、2 時間撹拌した。反応液に水、次いで酢酸エチルを加えた。有機層を洗浄後乾燥し、減圧濃縮した。残渣をヘキサン-酢酸エチルで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (81 mg) を得た。
- 15 TLC: R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム: メタノール: 水 = 8: 2: 0.2); MS (FAB, Pos.): 510 (M + H)<sup>+</sup>。

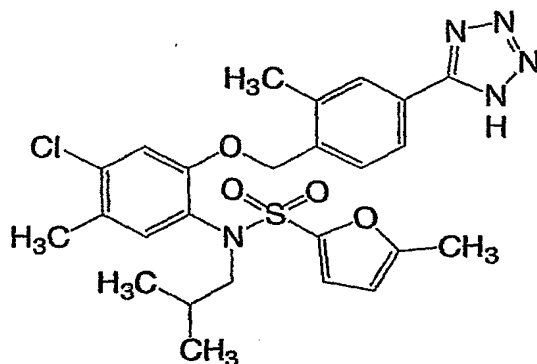
## 実施例 3 (1) ~ 実施例 3 (38)

- 参考例 1 ~ 参考例 3 および実施例 3 と同様に操作して、以下の物性値を有する化合物を得た。
- 20



## 実施例 3 (1)

N- [4-クロロ-5-メチル-2- [2-メチル-4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル- (5-メチル-2-フリル) スルフォニルアミド



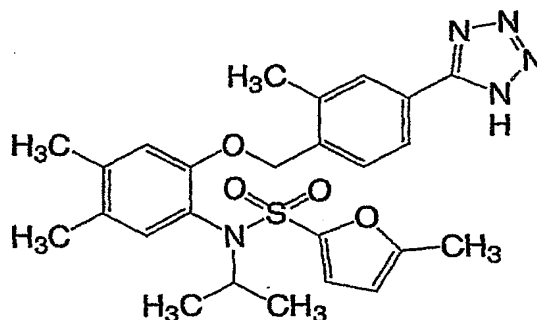
5

TLC: R<sub>f</sub> 0.40 (塩化メチレン: メタノール=10:1);

MS (FAB, Pos.): 530 (M)<sup>+</sup>.

## 実施例 3 (2)

- 10 N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メチル-4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル- (5-メチル-2-フリル) スルフォニルアミド



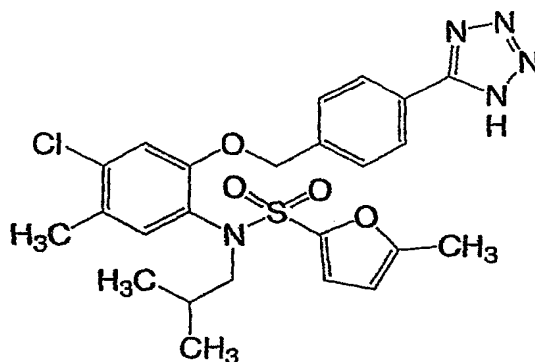
TLC: R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム: メタノール: 水=8:2:0.2);

- 15 MS (FAB, Pos.): 496 (M + H)<sup>+</sup>.

## 実施例 3 (3)

N- [4-クロロ-5-メチル-2- [4- (5-テトラゾリル) フェニル  
メチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル- (5-メチル-2-フリル)

## 5 スルフォニルアミド

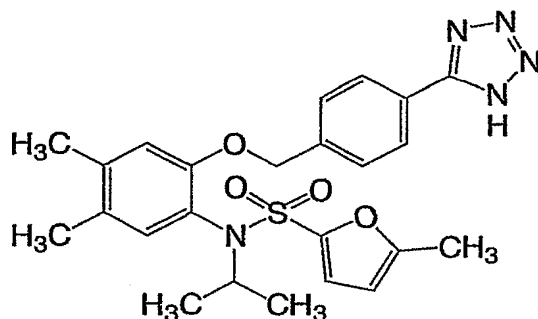


TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR :  $\delta$  8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.15-4.80 (br, 2H), 3.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.64 (m, 1H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

## 実施例 3 (4)

N- [4, 5-ジメチル-2- [4- (5-テトラゾリル) フェニルメチル  
オキシ] フェニル] -N-イソプロピル- (5-メチル-2-フリル) スル  
15 フォニルアミド



TLC : R f 0.41 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

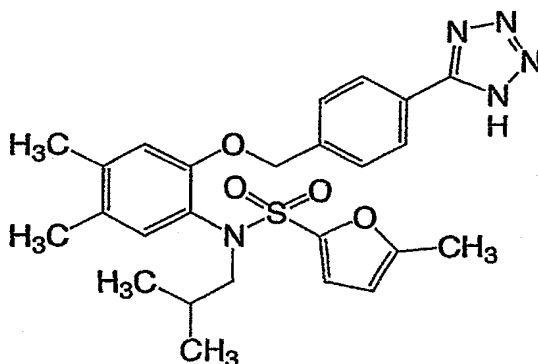
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.04 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H),

7.01 (s, 1H), 6.91 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.29-6.23 (m, 1H),

5 5.18 and 5.12 (each d,  $J = 13.5$  Hz, each 1H), 4.30 (sept,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.02 and 1.00 (each d,  $J = 6.6$  Hz, each 3H)。

### 実施例 3 (5)

10 N- [4, 5-ジメチル-2- [4- (5-テトラゾリル) フェニルメチル  
オキシ] フェニル] -N-イソブチル- (5-メチル-2-フリル) スル  
フォニルアミド



TLC : R f 0.37 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

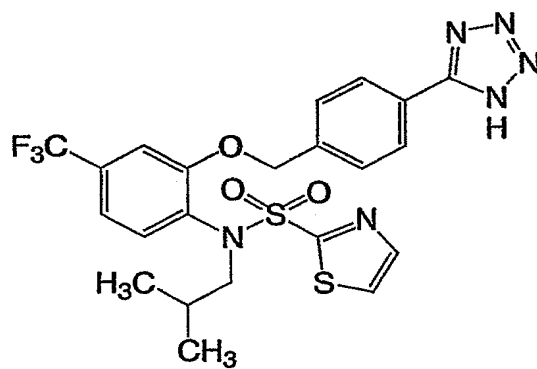
15 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.53 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H),

6.96 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.19-6.13 (m, 1H),

5. 28-4. 82 (m, 2H), 3. 38 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2. 21 (s, 3H), 2. 14 (s, 6H), 1. 64-1. 44 (m, 1H), 0. 85 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

### 実施例 3 (6)

- 5 N- [4-トリフルオロメチル-2- [4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-2-チアゾリルスルフォニルアミド

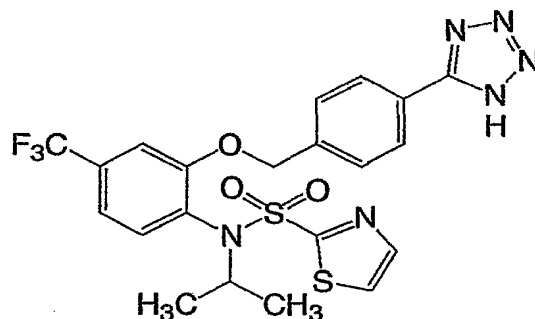


TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

- 10 NMR :  $\delta$  8.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.76 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.01 (br, 2H), 3.63 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.67 (m, 1H), 0.97 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H)。

### 実施例 3 (7)

- 15 N- [4-トリフルオロメチル-2- [4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル-2-チアゾリルスルフォニルアミド



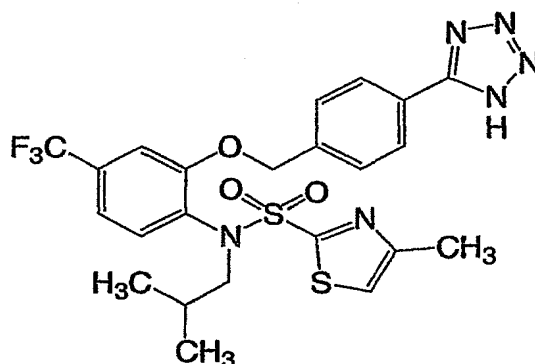
TLC : R f 0.31 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR :  $\delta$  8.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.36-7.20 (m, 3H), 5.17 and

5.13 (each d, J = 12.0 Hz, each 1H), 4.68 (sept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.15 and 1.14 (each d, J = 6.6 Hz, each 3H)。

### 実施例 3 (8)

N- [4-トリフルオロメチル-2- [4-(5-テトラゾリル) フェニル  
10 メチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル- (4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド



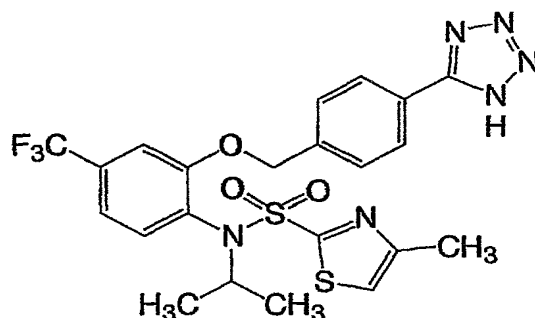
TLC : R f 0.31 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR :  $\delta$  8.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.95 (br, 2H),  
15 3.56 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.59 (sep, J = 6.6 Hz, 1H), 0.84

(d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

### 実施例 3 (9)

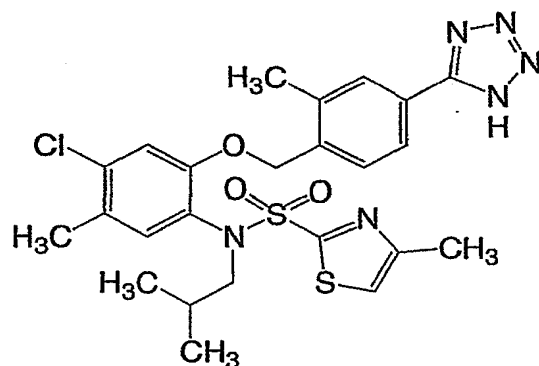
N- [4-トリフルオロメチル-2- [4- (5-テトラゾリル) フェニル  
5 メチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル- (4-メチル-2-チアゾ  
リル) スルフォニルアミド



TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;  
NMR :  $\delta$  7.93 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.41 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.24-  
10 7.16 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 5.10-4.92 (m, 2H), 4.57 (quin,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.04 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.02 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

### 実施例 3 (10)

N- [4-クロロ-5-メチル-2- [2-メチル-4- (5-テトラゾリ  
15 ル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル- (4-メチル-  
2-チアゾリル) スルフォニルアミド

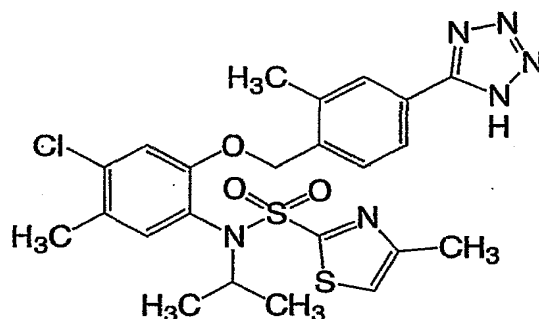


TLC : R f 0.24 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

MS (FAB, Pos.) : 547 (M)<sup>+</sup>.

### 5 実施例 3 (11)

N- [4-クロロ-5-メチル-2- [4-(5-テトラゾリル) フェニル  
メチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル- (4-メチル-2-チアゾ  
リル) スルフォニルアミド

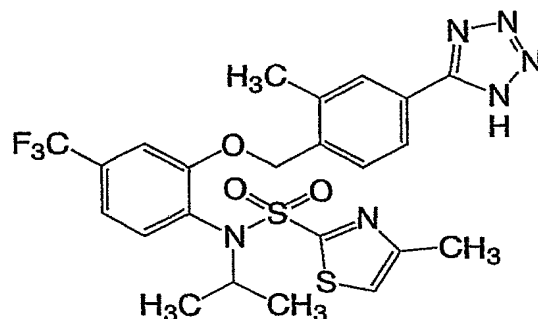


10 TLC : R f 0.24 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

MS (FAB, Pos.) : 533 (M)<sup>+</sup>.

### 実施例 3 (12)

N- [4-トリフルオロメチル-2- [2-メチル-4-(5-テトラゾリ  
15 ル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル- (4-メチル  
-2-チアゾリル) スルフォニルアミド



TLC : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

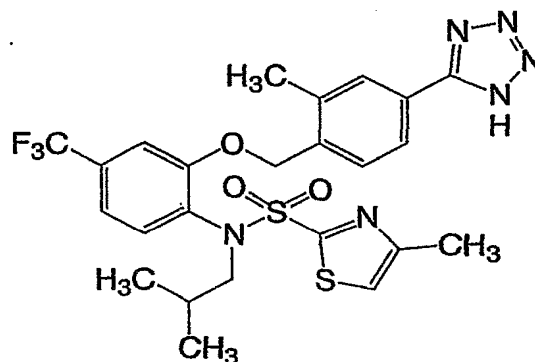
NMR :  $\delta$  7.91 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.65 (sept, J = 6.6

5 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

### 実施例 3 (13)

N-[4-トリフルオロメチル-2-[2-メチル-4-(5-テトラゾリル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソブチル-(4-メチル-

10 2-チアゾリル)スルフォニルアミド



TLC : R f 0.34 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

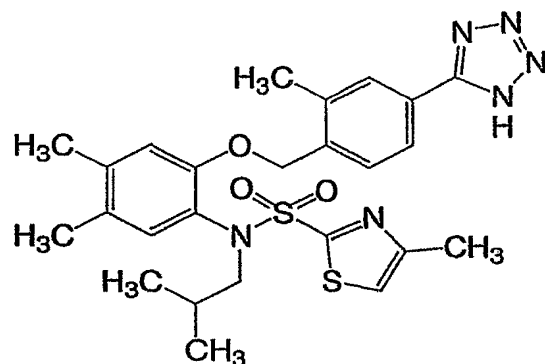
NMR :  $\delta$  7.97 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.34-7.18 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.12-4.84 (m, 2H), 3.59 (d, J = 7.2 Hz,

15 2H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.74-1.58 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。



## 実施例 3 (14)

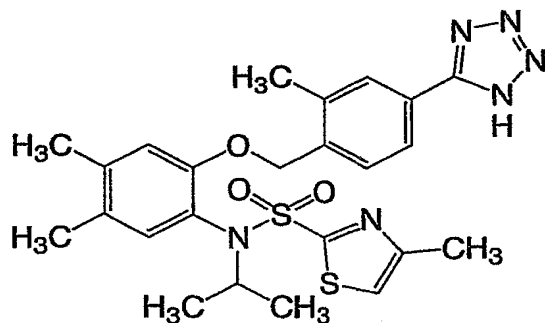
- N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メチル-4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル- (4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド



TLC : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;  
MS (FAB, Pos.) : 527 (M + H)<sup>+</sup>.

## 10 実施例 3 (15)

- N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メチル-4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル- (4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド

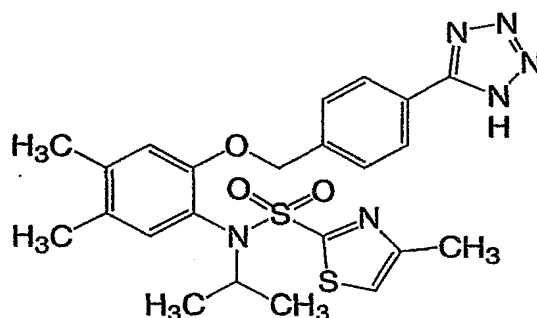


- 15 TLC : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

MS (FAB, Pos.) : 513 (M + H)<sup>+</sup>.

### 実施例 3 (16)

N- [4, 5-ジメチル-2- [4- (5-テトラゾリル) フェニルメチル  
5 オキシ] フェニル] -N-イソプロピル- (4-メチル-2-チアゾリル)  
スルフォニルアミド



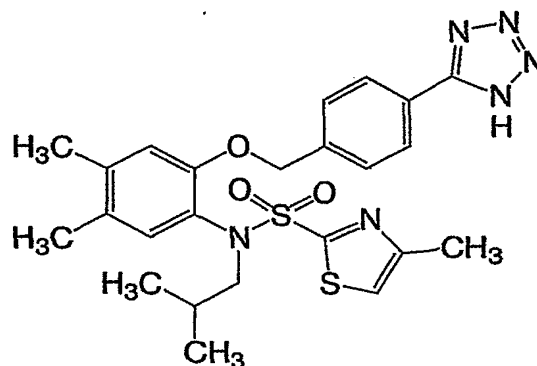
TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 497 (M - H)<sup>-</sup>.

10

### 実施例 3 (17)

N- [4, 5-ジメチル-2- [4- (5-テトラゾリル) フェニルメチル  
オキシ] フェニル] -N-イソブチル- (4-メチル-2-チアゾリル) ス  
ルフォニルアミド



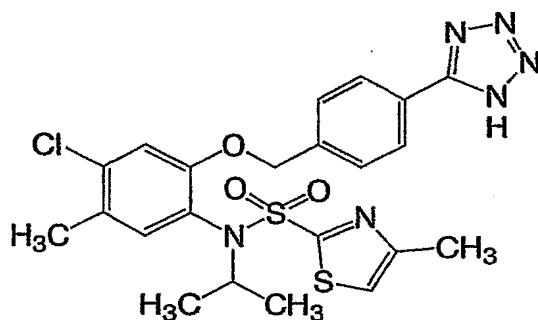
15

TLC : R f 0.26 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 511 (M - H)<sup>-</sup>.

### 実施例 3 (18)

- 5 N- [4-クロロ-5-メチル-2- [4- (5-テトラゾリル) フェニル  
メチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル- (4-メチル-2-チアゾ  
リル) スルフォニルアミド

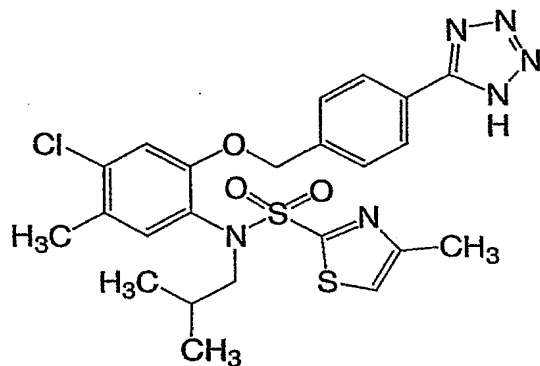


TLC : R f 0.31 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

- 10 NMR :  $\delta$  8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 5.03 and 4.95 (each d, J = 12.6 Hz, each 1H), 4.65 (sept, J = 6.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.13 and 1.12 (each d, J = 6.6 Hz, each 3H)。

### 15 実施例 3 (19)

N- [4-クロロ-5-メチル-2- [4- (5-テトラゾリル) フェニル  
メチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル- (4-メチル-2-チアゾ  
リル) スルフォニルアミド

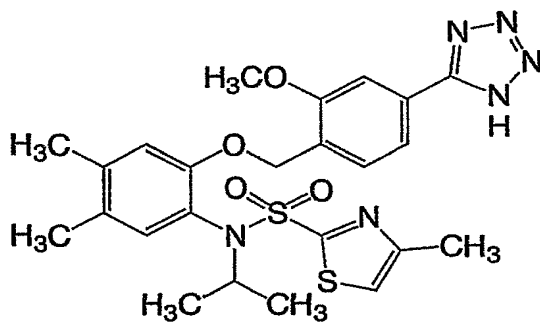


TLC : R f 0.29 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.25-4.73 (m, 2H), 3.62-3.40 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.66-1.50 (m, 1H), 0.88 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

### 実施例 3 (20)

N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メトキシ-4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル- (4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド



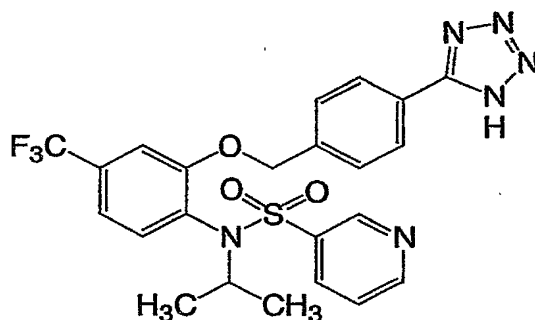
TLC : R f 0.31 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub> + 1 drop of CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.71 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.09 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J$

= 13.8 Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.46 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

### 5 実施例 3 (21)

N-[4-トリフルオロメチル-2-[4-(5-テトラゾリル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソプロピル-3-ピリジルスルフォニルアミド

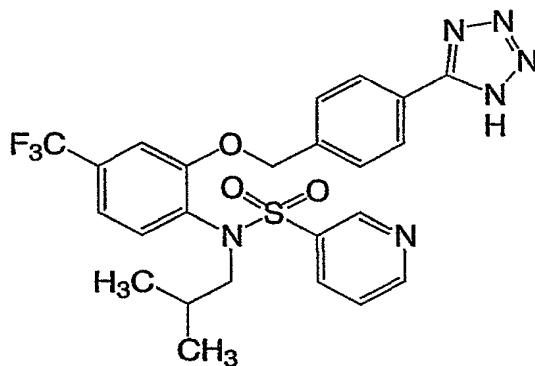


10 TLC: R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム:メタノール=3:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.91 (dd,  $J = 2.4, 0.6$  Hz, 1H), 8.73 (dd,  $J = 4.5, 1.8$  Hz, 1H), 8.14 (ddd,  $J = 8.4, 2.4, 1.8$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.47 (ddd,  $J = 8.4, 4.5, 0.6$  Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 5.28 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 5.21 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 4.45-4.25 (m, 1H), 1.04 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

### 実施例 3 (22)

20 N-[4-トリフルオロメチル-2-[4-(5-テトラゾリル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソブチル-3-ピリジルスルフォニルアミド

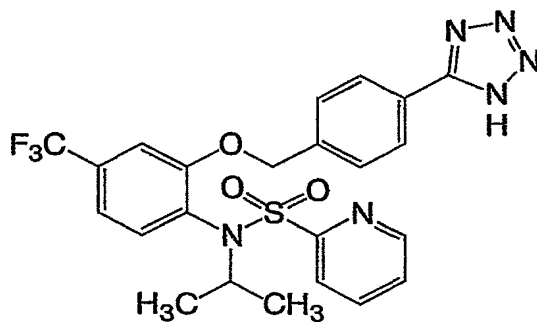


TLC : R f 0.47 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.89 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (dt, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.19 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.95 (brs, 1H), 4.77 (brs, 1H), 3.56 (brs, 1H), 3.40 (brs, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 0.94 (brs, 6H)。

### 実施例 3 (23)

- 10 N- [4-トリフルオロメチルー2- [4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピルー2-ピリジルスルフォニルアミド



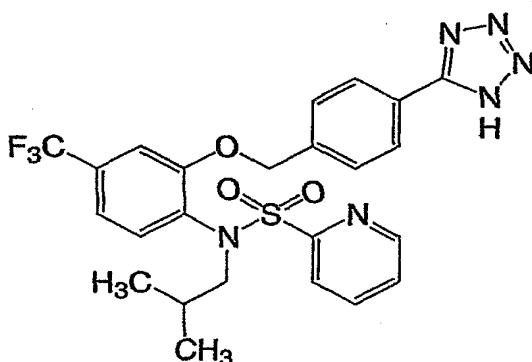
TLC : R f 0.47 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1) ;

- 15 NMR :  $\delta$  8.69 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92-7.76 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.30-7.26 (m,

3H), 5.08 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 5.01 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.75-4.55 (m, 1H), 1.11 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.08 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

### 実施例 3 (24)

- 5 N-〔4-トリフルオロメチル-2-〔4-(5-テトラゾリル)フェニルメチルオキシ〕フェニル〕-N-イソブチル-2-ピリジルスルフォニルアミド

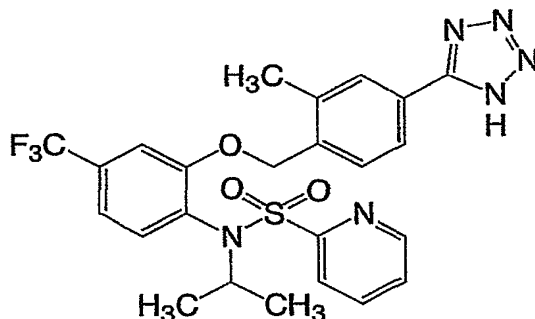


TLC: R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム:メタノール=3:1) ;

- 10 NMR:  $\delta$  8.60-8.45 (m, 1H), 8.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.14 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.91 (brs, 2H), 3.63 (brd,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 1.70-1.55 (m, 1H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

### 15 実施例 3 (25)

N-〔4-トリフルオロメチル-2-〔2-メチル-4-(5-テトラゾリル)フェニルメチルオキシ〕フェニル〕-N-イソプロピル-2-ピリジルスルフォニルアミド

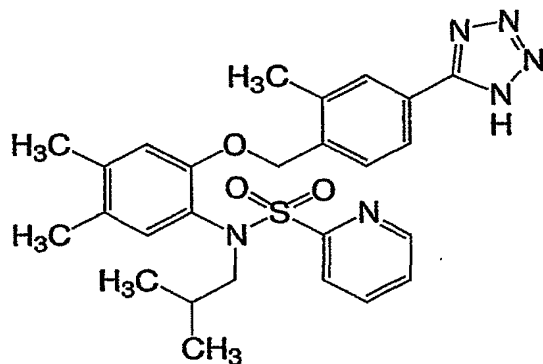


TLC : R f 0.24 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.69 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.92-7.75 (m, 4H), 7.58 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.31-7.18 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.72-4.58  
5 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.11 and 1.09 (each d,  $J = 6.6$  Hz, each 3H)。

### 実施例 3 (26)

N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メチル-4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-2-ピリジルスルフォ  
10 ニルアミド



TLC : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

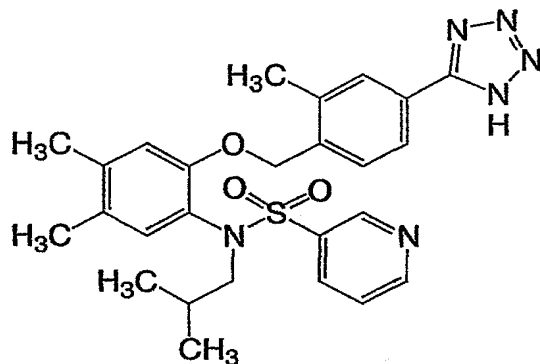
MS (FAB, Pos.) : 507 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

### 15 実施例 3 (27)

N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メチル-4- (5-テトラゾリル) フ



エニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-3-ピリジルスルフォ  
ニルアミド



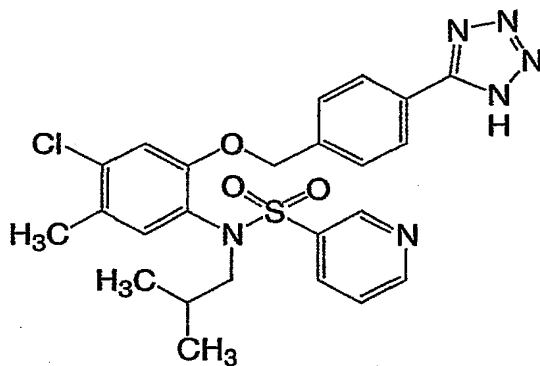
TLC: R<sub>f</sub> 0.44 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2);

5 MS (FAB, Pos.): 507 (M + H)<sup>+</sup>.

### 実施例 3 (28)

N-[4-クロロ-5-メチル-2-[4-(5-テトラゾリル)フェニル  
メチルオキシ]フェニル]-N-イソブチル-3-ピリジルスルフォニルア

10 ミド



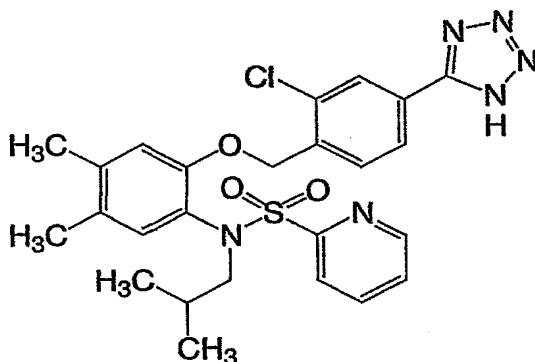
TLC: R<sub>f</sub> 0.28 (クロロホルム:メタノール:水=8:2:0.2);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.1, 4.8

Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.17-4.68 (m, 2H), 3.46-3.16 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.60-1.42 (m, 1H), 1.00-0.73 (m, 6H)。

### 5 実施例 3 (29)

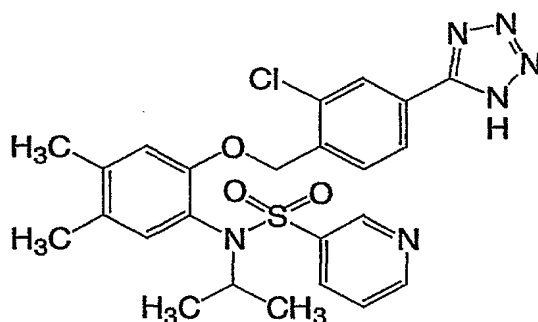
N-[4, 5-ジメチル-2-[2-クロロ-4-(5-テトラゾリル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソブチル-2-ピリジルスルフォニルアミド



- 10 TLC: R<sub>f</sub> 0.22 (クロロホルム:メタノール:水=40:10:1);  
 NMR:  $\delta$  8.52 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.79 (dt,  $J = 1.5, 8.1$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.90 (br, 1H), 4.64 (br, 1H), 3.67 (br, 1H), 3.57 (br, 1H), 2.21  
 15 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 1H), 0.91 (br, 6H)。

### 実施例 3 (30)

- N-[4, 5-ジメチル-2-[2-クロロ-4-(5-テトラゾリル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソプロピル-3-ピリジルスルフォニルアミド  
 20

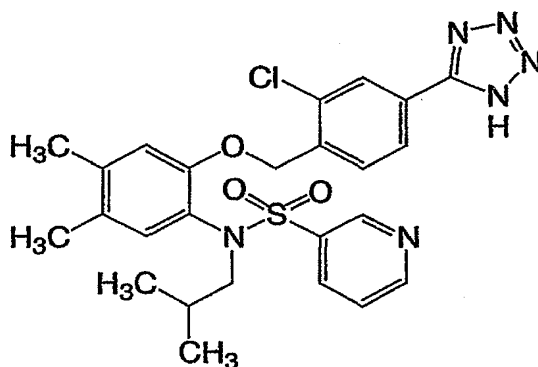


TLC : R f 0.22 (クロロホルム : メタノール : 水 = 40 : 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  9.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H),  
 8.20-8.10 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.1,  
 5 4.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.96  
 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 2.29  
 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz,  
 3H)。

#### 10 実施例 3 (31)

N- [4, 5-ジメチル-2-[2-クロロ-4-(5-テトラゾリル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソブチル-3-ピリジルスルフォニルアミド



15 TLC : R f 0.22 (クロロホルム : メタノール : 水 = 40 : 10 : 1) ;

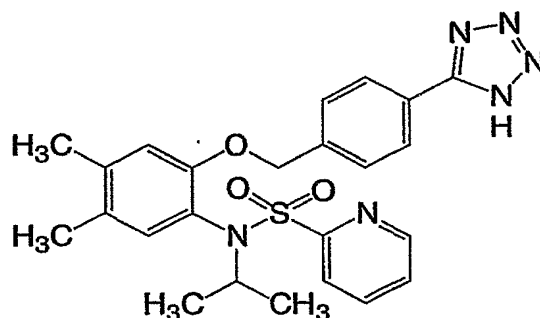
NMR :  $\delta$  8.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.55-8.45 (m, 1H), 8.15 (d, J = 1.5

Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (dt, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.31  
 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75  
 (s, 1H), 4.89 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.70-  
 3.60 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.80-1.60  
 5 (m, 1H), J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

### 実施例 3 (32)

N-[4, 5-ジメチル-2-[4-(5-テトラゾリル)フェニルメチル  
 オキシ]フェニル]-N-イソプロピル-2-ピリジルスルフォニルアミド

10

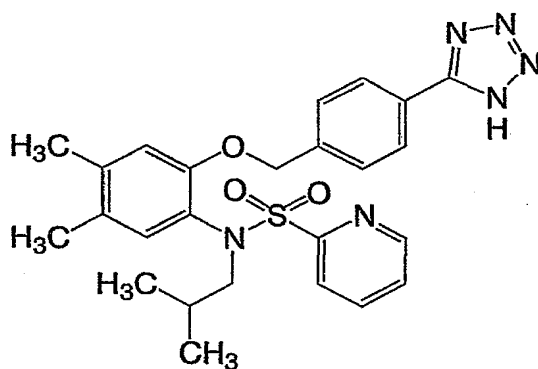


TLC: R<sub>f</sub> 0.23 (クロロホルム:メタノール=5:1) ;

MS (APCI, Neg. 20V): 477 (M - H)<sup>-</sup>。

### 実施例 3 (33)

15 N-[4, 5-ジメチル-2-[4-(5-テトラゾリル)フェニルメチル  
 オキシ]フェニル]-N-イソブチル-2-ピリジルスルフォニルアミド

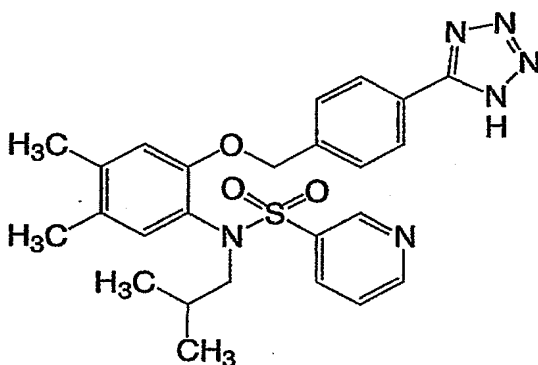


TLC : R f 0.23 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

MS (APCI, Neg. 20V) : 491 (M - H)<sup>-</sup>.

### 5 実施例 3 (34)

N- [4, 5-ジメチル-2- [4- (5-テトラゾリル) フェニルメチル  
オキシ] フェニル] -N-イソブチル-3-ピリジルスルフォニルアミド

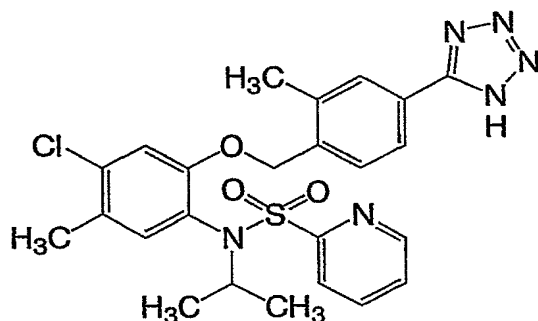


TLC : R f 0.23 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

10 MS (APCI, Neg. 20V) : 491 (M - H)<sup>-</sup>.

### 実施例 3 (35)

N- [4-クロロ-5-メチル-2- [2-メチル-4- (5-テトラゾリル)  
フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル-2-ピリジル  
15 スルフォニルアミド

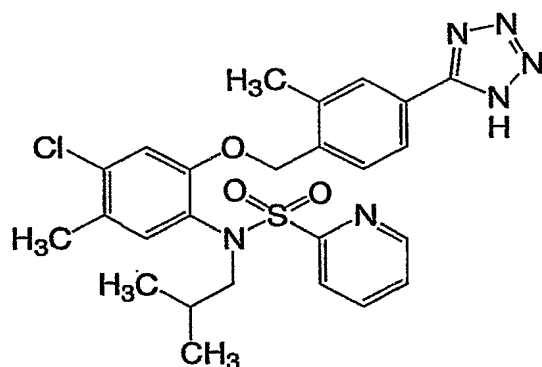


TLC : R f 0.30 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.67 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.10 (ABd,  $J =$   
 5 13.2 Hz) and 5.04 (ABd,  $J = 13.2$  Hz) total 2H, 4.49 (sept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.02 (d,  $J = 6.9$  Hz) and 0.99 (d,  $J =$   
 6.9 Hz) total 6H.

### 実施例 3 (36)

- 10 N- [4-クロロ-5-メチル-2- [2-メチル-4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-2-ピリジルスルフォニルアミド



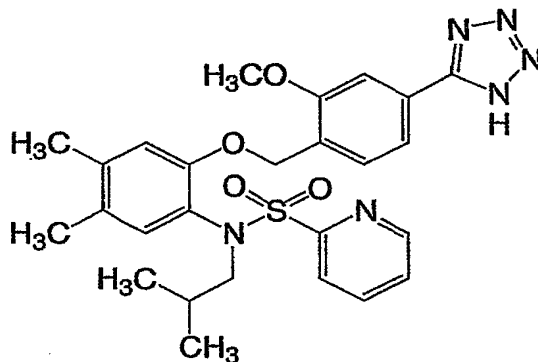
TLC : R f 0.26 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;

- 15 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.48 (m, 1H), 7.93-7.85 (m) and 7.90 (dd,  $J = 7.8$ , 1.8 Hz) total 2H, 7.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H),

7.44 (ddd,  $J = 7.8, 4.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.29 (s) and 7.27 (d,  $J = 7.8$  Hz) total 2H, 7.20 (s, 1H), 4.92 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 0.81 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

5 実施例 3 (37)

N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メトキシ-4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-2-ピリジルスルフォニルアミド

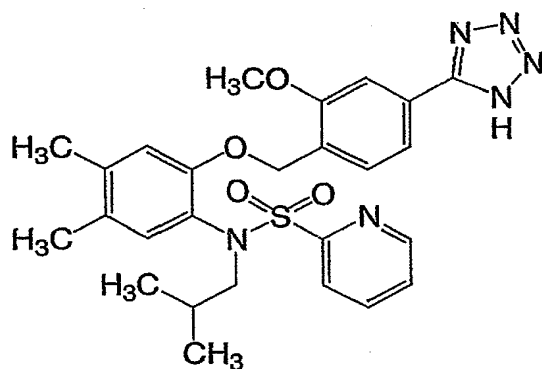


10 TLC: R<sub>f</sub> 0.23 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

MS (FAB, Pos.): 523 (M + H)<sup>+</sup>.

実施例 3 (38)

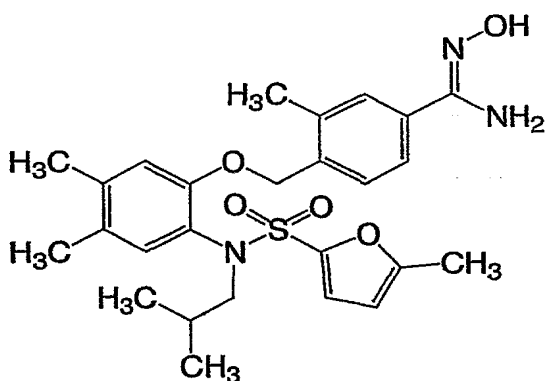
N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メトキシ-4- (5-テトラゾリル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル-2-ピリジルスルフォニルアミド



TLC : R f 0.23 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

#### 参考例 5

- 5 N- [4, 5-ジメチル-2-[2-メチル-4-(N-ヒドロキシアミジノ)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソブチル-(5-メチル-2-フリル)スルフォニルアミド



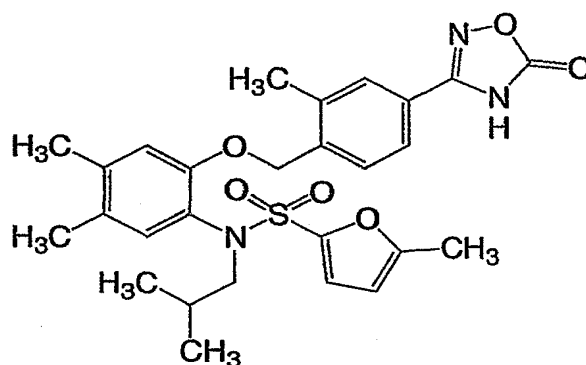
- 10 N- [4, 5-ジメチル-2-(2-メチル-4-シアノフェニルメチルオキシ)フェニル]-N-イソブチル-(5-メチル-2-フリル)スルフォニルアミド (70 mg ; 参考例 4 で合成した。) のエタノール (2 mL) 溶液に室温で、トリエチルアミン (42  $\mu$ L) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (21 mg) を加え、5 時間還流した。反応終了後、反応液に水および酢酸エチルを加えた。有機層を洗浄し、乾燥し、減圧濃縮し、下記の物性値
- 15 を有する標題化合物 (80 mg) を得た。



TLC : R f 0.38 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3)。

#### 実施例 4

N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メチル-4- (5-オキソ-1, 2,  
5 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N  
-イソブチル- (5-メチル-2-フリル) スルフォニルアミド



N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メチル-4- (N-ヒドロキシアミ  
ジノ) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル- (5-メチル  
10 -2-フリル) スルフォニルアミド (78 mg ; 参考例 5 で合成した。) の  
N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、0℃でピリジン (16 μ  
L) およびクロロギ酸-2-エチルヘキシル (30 μL) を加え、1時間攪  
拌した。反応終了後、反応液に水および酢酸エチルを加えた。有機層を洗浄  
し、乾燥し、減圧濃縮した。残留物にキシレン (2 mL) を加え、140℃  
15 で6時間還流した。反応終了後、反応液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、下記物性  
値を有する標題化合物 (42 mg) を得た。

TLC : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR : δ 10.69 (br, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54  
20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.71 (s,

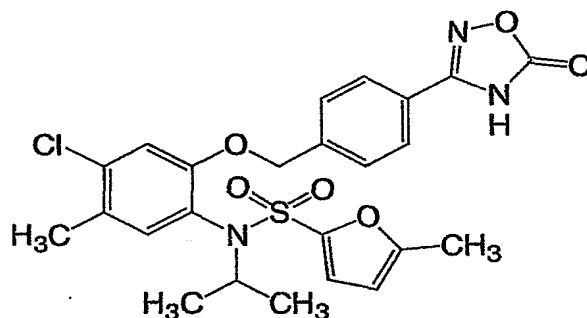
1H), 6.00 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.94 (br, 2H), 3.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.70-1.55 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

#### 5 実施例 4 (1) ~ 実施例 4 (22)

参考例 1 ~ 参考例 5 および実施例 4 と同様に操作して、以下の物性値を有する化合物を得た。

#### 実施例 4 (1)

10 N- [4-クロロ-5-メチル-2- [4- (5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル- (5-メチル-2-フリル) スルフォニルアミド



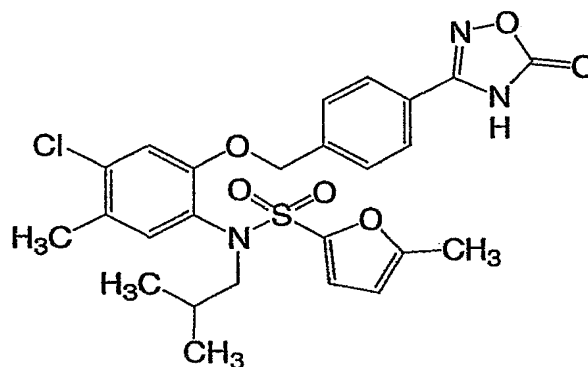
TLC : R<sub>f</sub> 0.40 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

15 NMR :  $\delta$  10.81 (br, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.84 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.10-6.00 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.55-4.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

#### 実施例 4 (2)

20 N- [4-クロロ-5-メチル-2- [4- (5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソ

ブチルー（５－メチルー２－フリル）スルフォニルアミド

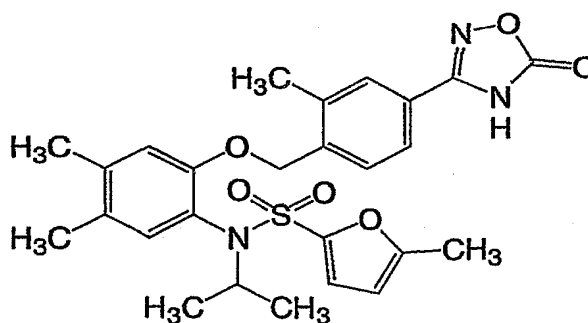


TLC : R f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR :  $\delta$  11.01 (br, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.3  
5 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.05-  
5.95 (m, 1H), 5.02 (br, 2H), 3.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.20  
(s, 3H), 1.70-1.55 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

#### 実施例 4 (3)

10 N-[4,5-ジメチルー2-[2-メチルー4-(5-オキソー1,2,  
4-オキサジアゾール-3-イル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-  
イソプロピルー(5-メチルー2-フリル)スルフォニルアミド



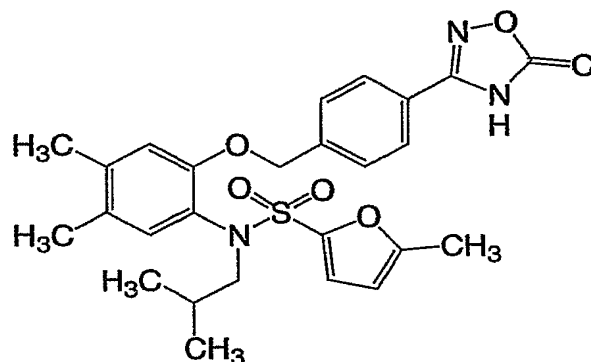
TLC : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

15 NMR :  $\delta$  10.34 (br, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H),

6.86 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.10–6.05 (m, 1H),  
 4.93 (s, 2H), 4.50–4.40 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s,  
 3H), 2.17 (s, 3H), 1.09 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

#### 5 実施例 4 (4)

N- [4, 5-ジメチル-2- [4- (5-オキソ-1, 2, 4-オキサジ  
 アゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル  
 - (5-メチル-2-フリル) スルフォニルアミド



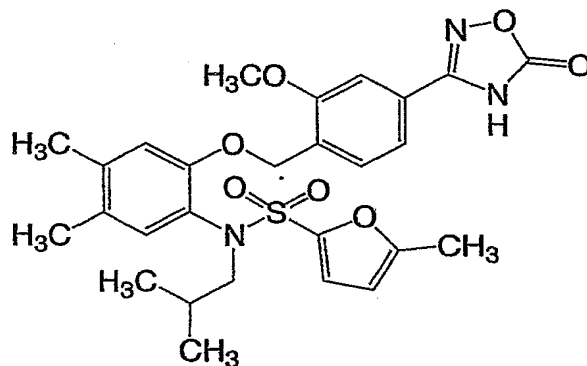
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  11.10–10.50 (br, 1H, NH), 7.78 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.52 (d,  
 $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.78 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.69 (s, 1H),  
 6.01–5.98 (m, 1H), 5.15–4.85 (m, 2H), 3.46 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.22 (s,  
 3H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.73–1.60 (m, 1H), 0.90 (d,  $J = 6.9$  Hz,

15 6H)。

#### 実施例 4 (5)

N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メトキシ-4- (5-オキソ-1, 2,  
 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-  
 20 -イソブチル- (5-メチル-2-フリル) スルフォニルアミド

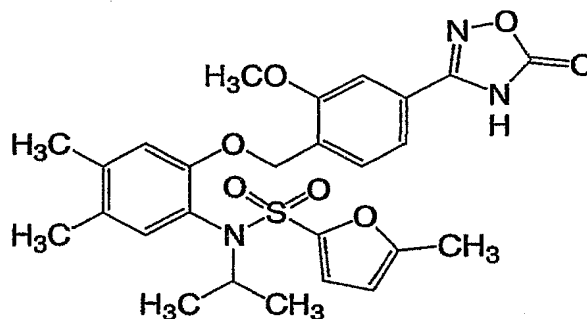


TLC : R f 0.46 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

MS (FAB, Pos.) : 542 (M + H)<sup>+</sup>.

#### 5 実施例 4 (6)

N- [4, 5-ジメチル-2-[2-メトキシ-4-(5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル- (5-メチル-2-フリル) スルフォニルアミド

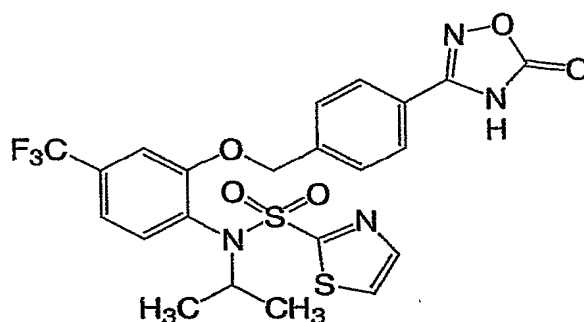


10 TLC : R f 0.44 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.11 (dd, J = 3.3, 0.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

## 実施例 4 (7)

N- [4-トリフルオロメチル-2- [4- (5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル-2-チアゾリルスルフォニルアミド



5

TLC: R<sub>f</sub> 0.23 (n-ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

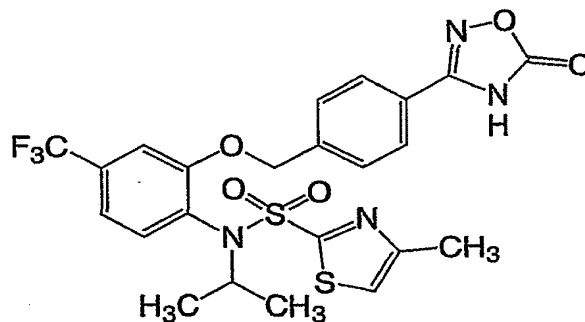
NMR:  $\delta$  7.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.68 (sept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.15 and 1.14 (each d, J = 6.6 Hz, each 3H)。

10

## 実施例 4 (8)

N- [4-トリフルオロメチル-2- [4- (5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル- (4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド

15



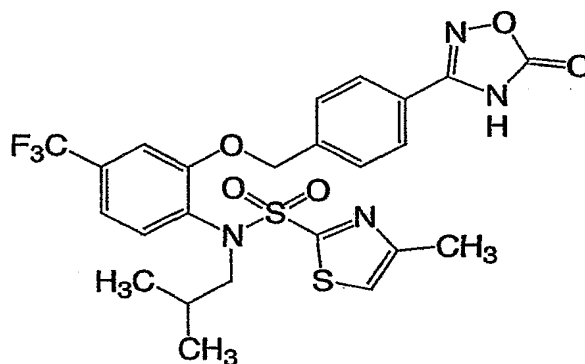
180

TLC : R f 0.60 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;  
 NMR :  $\delta$  7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.11 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.68 (quin, J = 6.6 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

5

#### 実施例 4 (9)

N-[4-トリフルオロメチル-2-[4-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソブチル-(4-メチル-2-チアゾリル)スルフォニルアミド



10

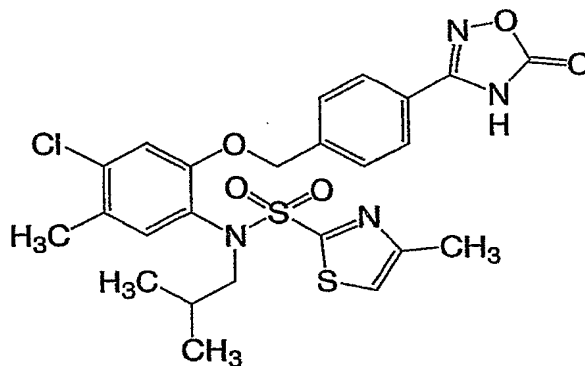
TLC : R f 0.60 (クロロホルム : メタノール : 水 = 8 : 2 : 0.2) ;  
 NMR :  $\delta$  7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 5.05 (br, 2H), 3.60 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 1.66 (sep, J = 6.9 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 6H)。

15

#### 実施例 4 (10)

N-[4-クロロ-5-メチル-2-[4-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソブチル-(4-メチル-2-チアゾリル)スルフォニルアミド

20

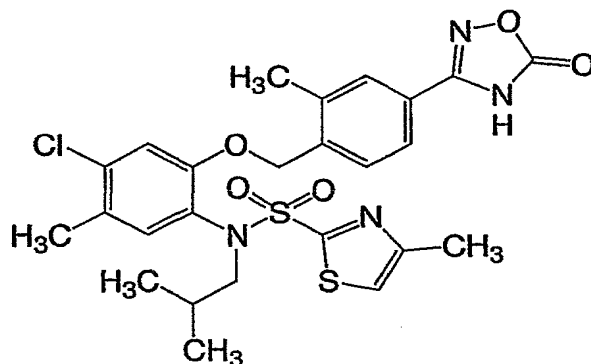


TLC : R f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR :  $\delta$  10.89 (br, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.99 (br, 1H), 4.87  
 5 (br, 1H), 3.57 (br, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 1H),  
 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

#### 実施例 4 (11)

N- [4-クロロ-5-メチル-2- [2-メチル-4- (5-オキソ-1,  
 10 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル]  
 -N-イソブチル- (4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド



TLC : R f 0.43 (酢酸エチル) ;

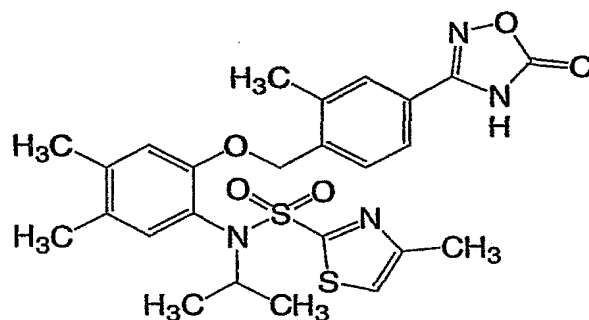
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.67 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H),  
 15 7.34 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.06 (brs, 1H),



4.87 (brs, 1H), 3.45 (brs, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.70-1.50 (m, 1H), 0.86 (brd,  $J = 6.3$  Hz, 6H)。

#### 実施例 4 (12)

- 5 N-[4,5-ジメチル-2-[2-メチル-4-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソプロピル-(4-メチル-2-チアゾリル)スルフォニルアミド

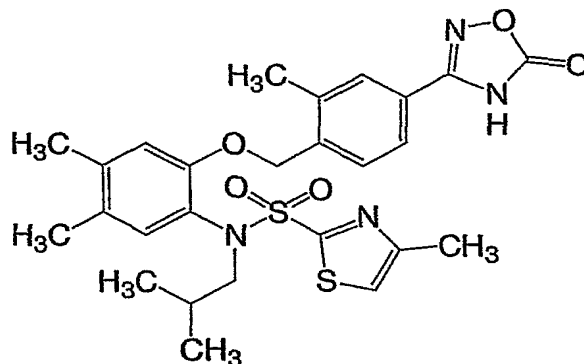


TLC: Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール=19:1) ;

- 10 NMR:  $\delta$  10.56 (br, 1H), 7.64 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (dd,  $J = 8.1, 1.8$  Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.75-4.60 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.13 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

#### 15 実施例 4 (13)

N-[4,5-ジメチル-2-[2-メチル-4-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソブチル-(4-メチル-2-チアゾリル)スルフォニルアミド

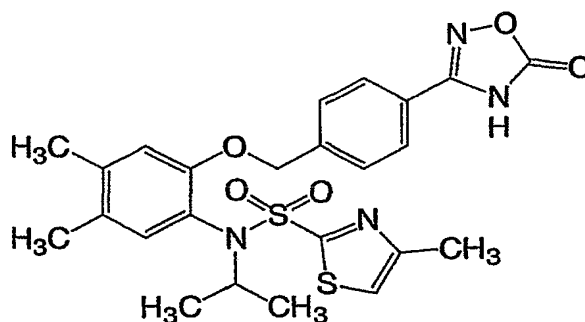


TLC : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR :  $\delta$  10.95 (br, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.91 (br, 1H), 4.82 (br, 1H), 3.57 (br, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 1H), 0.93 (br, 6H)。

#### 実施例 4 (14)

N- [4, 5-ジメチル-2- [4- (5-オキソ-1, 2, 4-オキサジ  
10 アゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピ  
ル- (4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド



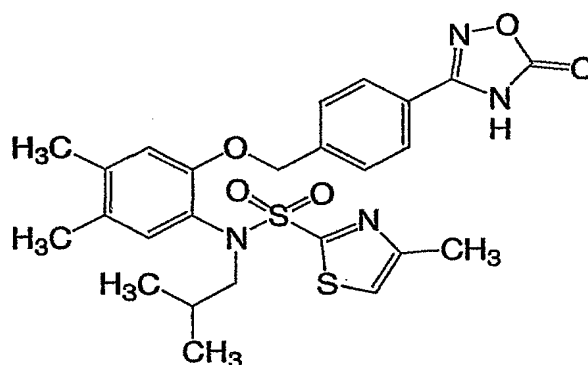
TLC : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.05 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 2.49 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.24

(s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.13 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

#### 実施例 4 (15)

- 5 N- [4, 5-ジメチル-2- [4- (5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル- (4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド

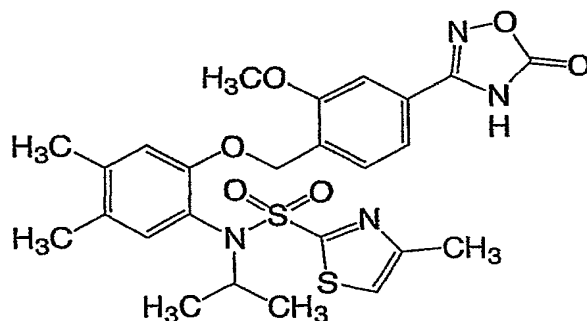


TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 10 NMR :  $\delta$  7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.12-4.68 (m, 2H), 3.73-3.42 (m, 2H), 2.35 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.03-0.86 (m, 6H)。

#### 15 実施例 4 (16)

N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メトキシ-4- (5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル- (4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニルアミド

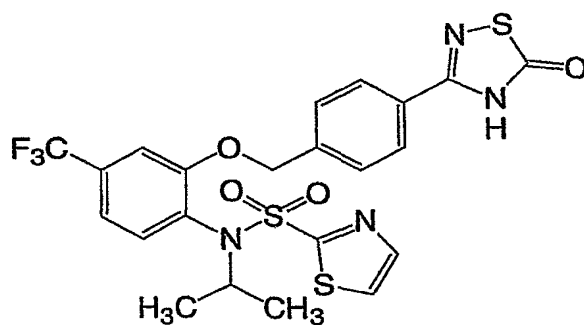


TLC : R f 0.37 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.08 (brs, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.02 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.49 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

#### 実施例 4 (17)

- 10 N- [4-トリフルオロメチル-2- [4- (5-オキソ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソプロピル-2-チアゾリルスルフォニルアミド



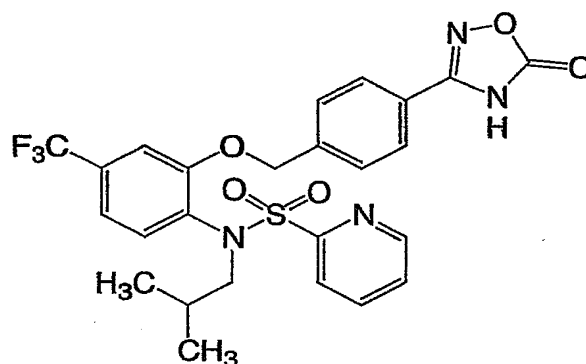
TLC : R f 0.44 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 15 NMR :  $\delta$  11.41 (brs, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.34-7.20

(m, 3H), 5.16 (s, 2H), 4.69 (sept,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 1.15 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

#### 実施例 4 (18)

- 5 N-[4-トリフルオロメチル-2-[4-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソブチル-2-ピリジルスルフォニルアミド

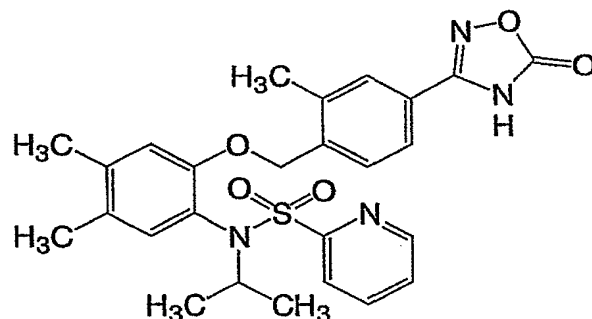


TLC: R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

- 10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.60-8.50 (m, 1H), 7.90 (dt,  $J = 1.8, 7.8$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.72 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.55-7.35 (m, 6H), 5.08 (brs, 2H), 3.52 (brd,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.60-1.40 (m, 1H), 0.83 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

#### 15 実施例 4 (19)

N-[4,5-ジメチル-2-[2-メチル-4-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソプロピル-2-ピリジルスルフォニルアミド

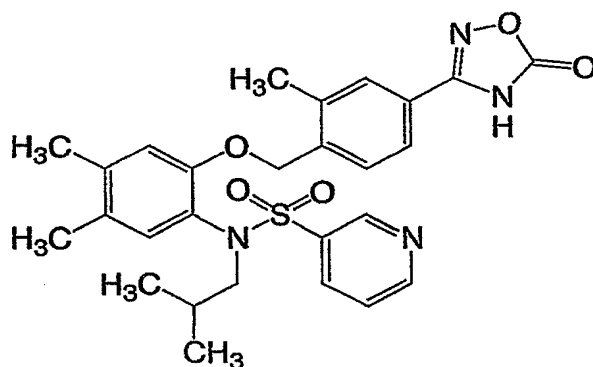


TLC : R f 0.33 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR :  $\delta$  10.41 (br, 1H), 8.75-8.70 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 0.9, 7.8 Hz, 1H), 7.65-7.50 (m, 3H), 7.41 (ddd, J = 7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.87 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

#### 実施例 4 (20)

- 10 N- [4, 5-ジメチル-2- [2-メチル-4- (5-オキソ-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) フェニルメチルオキシ] フェニル] -N-イソブチル-3-ピリジルスルフォニルアミド



TLC : R f 0.30 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

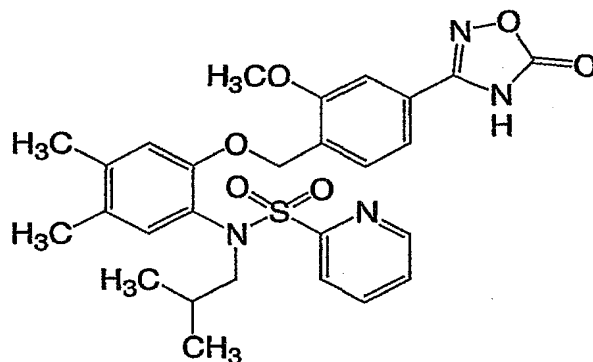
- 15 NMR :  $\delta$  11.28 (br, 1H), 8.84 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dt, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (d, J

= 7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 8.1, 4.8$  Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.82 (br, 1H), 4.62 (br, 1H), 3.53 (br, 1H), 3.34 (br, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.00 (br, 3H), 0.87 (br, 3H)。

5

#### 実施例 4 (21)

N-[4,5-ジメチル-2-[2-メトキシ-4-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソブチル-2-ピリジルスルフォニルアミド



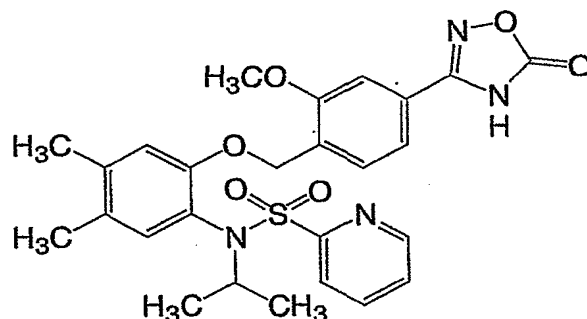
10

TLC: R<sub>f</sub> 0.36 (塩化メチレン:メタノール=10:1) ;

MS (FAB, Pos.): 539 (M + H)<sup>+</sup>。

#### 実施例 4 (22)

15 N-[4,5-ジメチル-2-[2-メトキシ-4-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニルメチルオキシ]フェニル]-N-イソプロピル-2-ピリジルスルフォニルアミド



TLC : R f 0.37 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.73 (ddd, J = 4.8, 1.5, 0.9 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 7.8, 1.2, 0.9 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 7.8, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.88 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

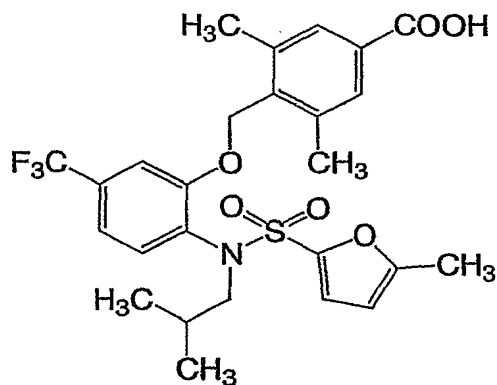
#### 10 実施例 5 (1) ~ 実施例 5 (63)

参考例 1 ~ 参考例 3 および実施例 2 で示される方法と同様に操作して、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

##### 実施例 5 (1)

3, 5-ジメチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル]安息香酸





TLC : R f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.82 (s, 2H), 7.40-7.20 (m, 3H), 6.70 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H),  
6.00-5.95 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.35 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.43 (s, 6H),

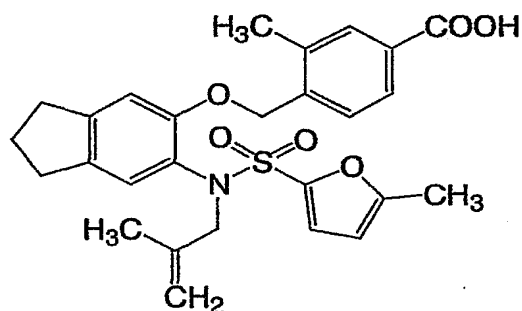
5 2.19 (s, 3H), 1.60-1.45 (m, 1H), 0.79 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H)。

#### 実施例 5 (2)

3-メチル-4-[6-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)-

N-(2-メチル-2-プロペニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメ

10 チル] 安息香酸



TLC : R f 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

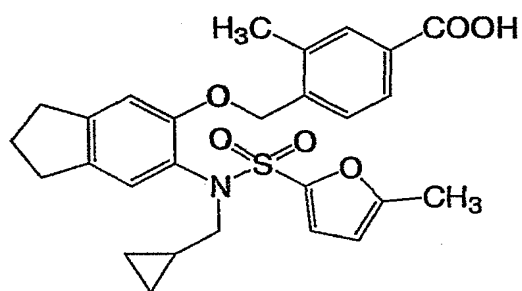
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.80-7.70 (m, 2H), 7.37 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.05  
(s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.87 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 3.3$  Hz,

15 1H), 4.99 (br, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.13 (br, 2H), 2.83 (t,  $J = 7.4$  Hz,

2H), 2.77 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.65 (s, 3H)。

#### 実施例 5 (3)

- 5 4- [6- [N-シクロプロピルメチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] -3-メチル安息香酸



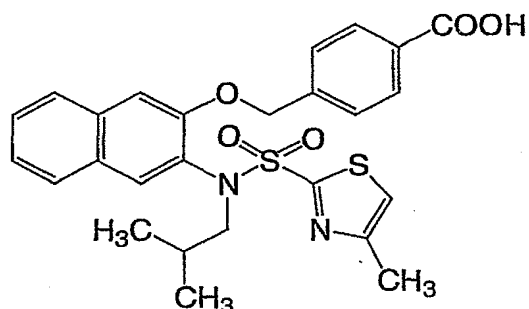
TLC : R<sub>f</sub> 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.77 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.85 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.01 (br, 2H), 3.41 (br, 2H), 2.86 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.79 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 2H), 0.90-0.70 (m, 1H), 0.35-0.25 (m, 2H), 0.05-(-0.05) (m, 2H)。

15

#### 実施例 5 (4)

4- [3- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] 安息香酸

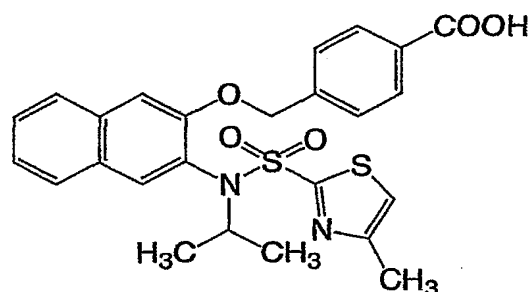


TLC : R f 0.55 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.51-7.37 (m, 4H), 7.18 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.17 and 4.96 (each br-m, total 2H), 3.85-3.62 (br-m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.82-1.69 (m, 1H), 0.97 (br-s, 6H)。

#### 実施例 5 (5)

4- [3- [N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] 安息香酸

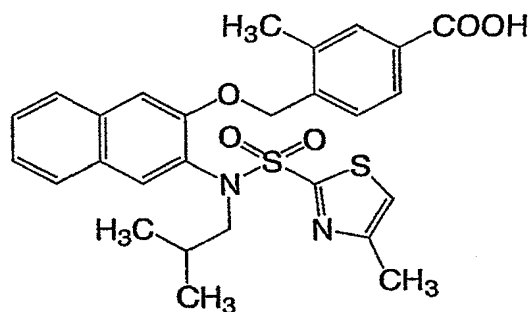


TLC : R f 0.55 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.72 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.84-4.75 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.26 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.17 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

## 実施例 5 (6)

4- [3- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] -3-メチル安息香酸



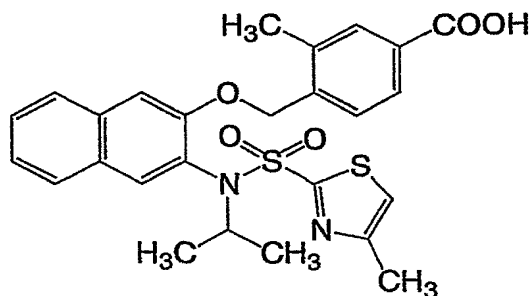
5 TLC : R f 0.63 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.98-7.96 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.10 and 4.96 (each br-m, total 2H), 3.84-3.60 (br-m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.82-1.68 (m, 1H), 0.96 (br-s, 6H)。

10

## 実施例 5 (7)

4- [3- [N-イソプロピル-N- [2- (4-メチルチアゾリル) スルフォニル] アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] -3-メチル安息香酸



15

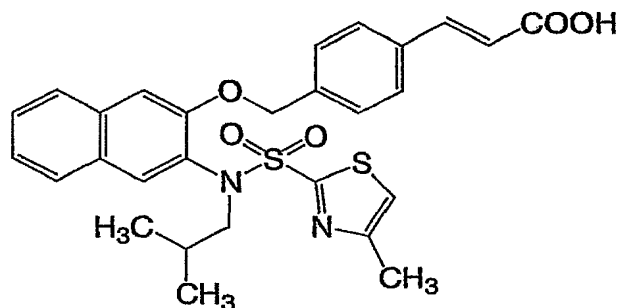
TLC : R f 0.56 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.00-7.97 (m, 2H), 7.76-7.65 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.22 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 5.17 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.83-4.73 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.25 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.16 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H)。

5

#### 実施例 5 (8)

4- [3- [N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] 桂皮酸



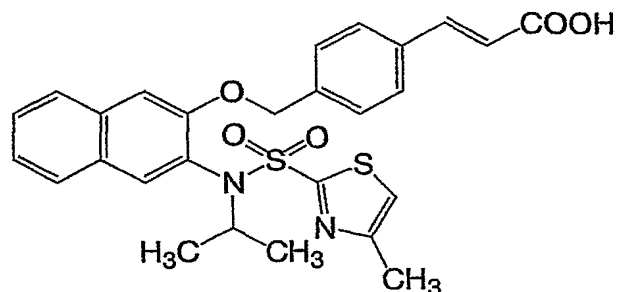
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.67 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.84-7.69 (m, 4H), 7.58 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.49 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 5.02 and 4.91 (each br-m, total 2H), 3.84-3.62 (br-m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.82-1.68 (m, 1H), 0.91 (br-s, 6H)。

15

#### 実施例 5 (9)

4- [3- [N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] 桂皮酸

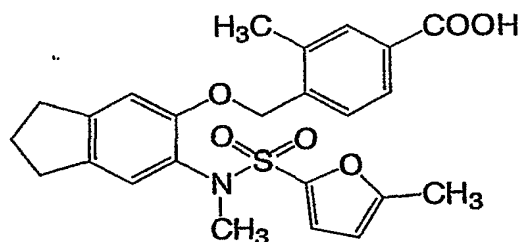


TLC : R f 0.61 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.80 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61–7.46 (m, 6H), 7.39–7.34 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.48 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.85–4.72 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (10)

3-メチルー4-[6-[N-メチルーN-(5-メチルー2-フリルスル  
10 フォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸

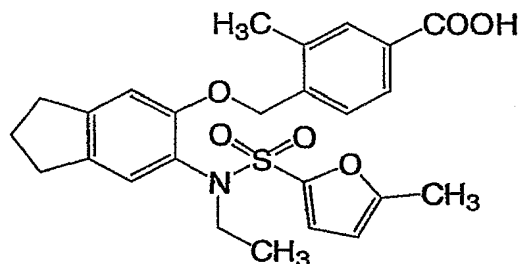


TLC : R f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.77 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.25–6.15 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.84 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10–1.95 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (11)

4- [6- [N-エチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] -3-メチル安息香酸



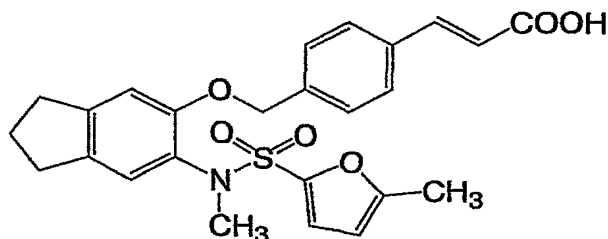
TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7.77 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.86 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.01 (br, 2H), 3.58 (br, 2H), 2.86 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

#### 実施例 5 (12)

4- [6- [N-メチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸



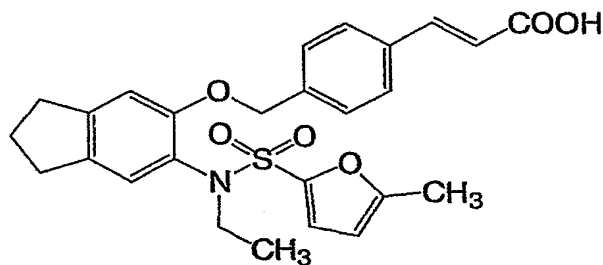
- 15 TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.77 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.31

(s, 3H), 2.90-2.80 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (quint,  $J = 7.5$  Hz, 2H)。

#### 実施例 5 (13)

4- [6- [N-エチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) ア  
5 ミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸

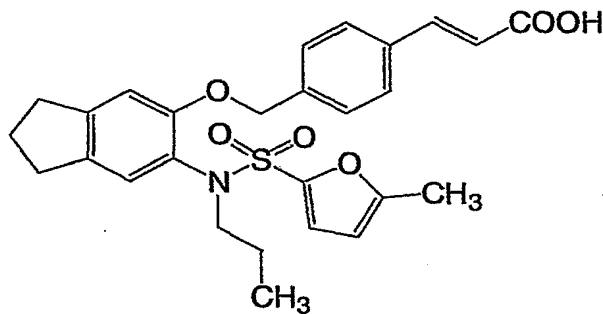


TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.77 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H),  
10 6.47 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 5.94 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.82-3.65  
(m, 2H), 2.90-2.80 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H),  
1.14 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (14)

15 4- [6- [N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) -N-プロピル  
アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸



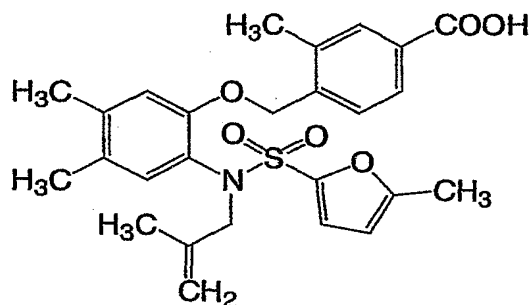


TLC : R f 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.78 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.94 (brd, J = 3.3 Hz, 1H), 4.97 (br s, 2H),  
 5 3.65-3.61 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (quint, J = 7.5 Hz, 2H), 1.53 (sext, J = 7.2 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (15)

4- [4, 5-ジメチル-2- [N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) -N- (2-メチル-2-プロペニル) アミノ] フェノキシメチル] -  
 10 3-メチル安息香酸

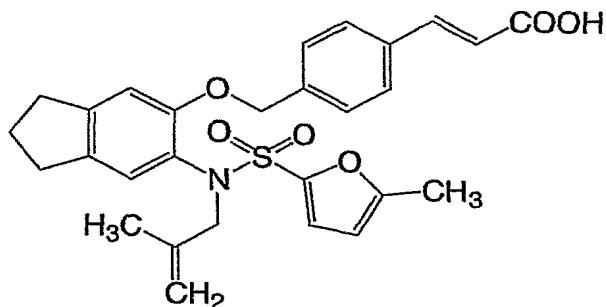


TLC : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.00-7.93 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H),  
 15 6.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.96 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)。

#### 実施例 5 (16)

20 4- [6- [N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) -N- (2-メチル-2-プロペニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸

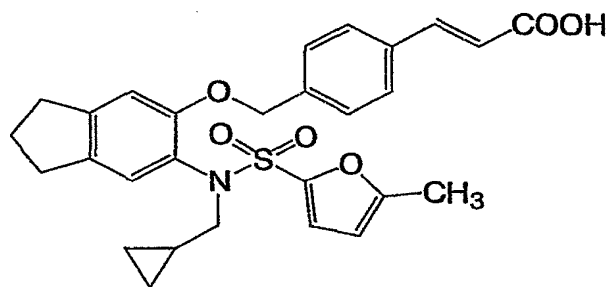


TLC : R f 0.61 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.78 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.74 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H),  
 5 6.47 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 5.94 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.95 (brs, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.38-4.18 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (quint,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.78 (s, 3H)。

#### 実施例 5 (17)

10 4- [6- [N-シクロプロピルメチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸



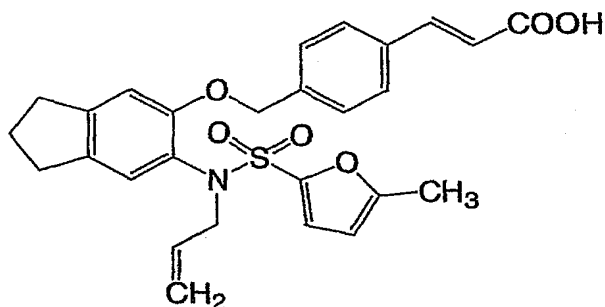
TLC : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.79 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H),  
 15 6.47 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 5.94 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.97 (brs, 2H), 3.65-3.50 (m, 2H), 2.92-2.70 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (quint,  $J = 7.5$

Hz, 2H), 1.00-0.85 (m, 1H), 0.45-0.36 (m, 2H), 0.20-0.05 (m, 2H)。

### 実施例 5 (18)

4-[6-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)-N-(2-プロペニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸

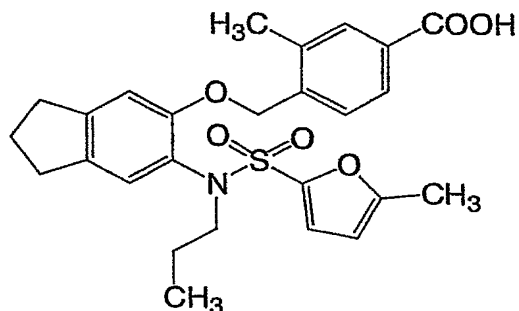


TLC: R<sub>f</sub> 0.57 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR:  $\delta$  7.79 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.76 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.96-5.77 (m, 1H), 5.13-5.03 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.42-4.20 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (quint, J = 7.5 Hz, 2H)。

### 実施例 5 (19)

3-メチル-4-[6-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)-N-プロピルアミノ]インダン-5-イルオキシメチル]安息香酸

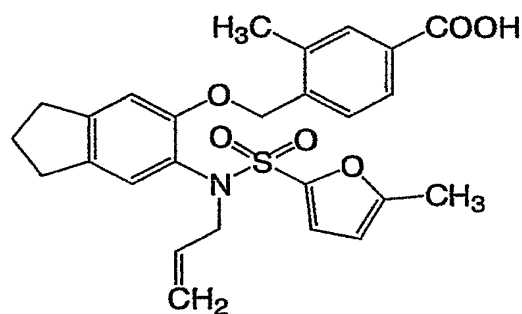


TLC : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.95 (dd, J = 3.3, 0.9 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.76-3.47 (m, 2H), 2.92-2.82 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (20)

- 10 3-メチル-4-[6-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)-N-(2-プロペニル)インドアン-5-イルオキシメチル]安息香酸



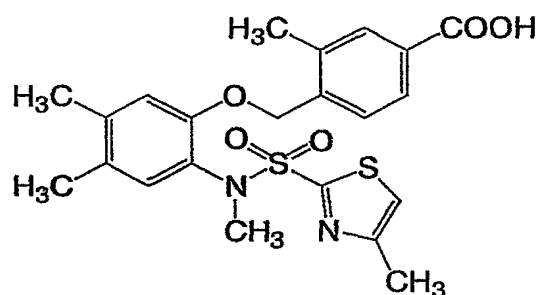
TLC : R f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 15 NMR :  $\delta$  7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.78 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 16.8, 1.2 Hz, 1H), 5.05 (dd,

$J = 9.9, 1.2 \text{ Hz}$ , 1H), 4.97 (s, 2H), 4.43-4.18 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (21)

- 5 4- [4, 5-ジメチル-2- [N-メチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] -3-メチル安息香酸

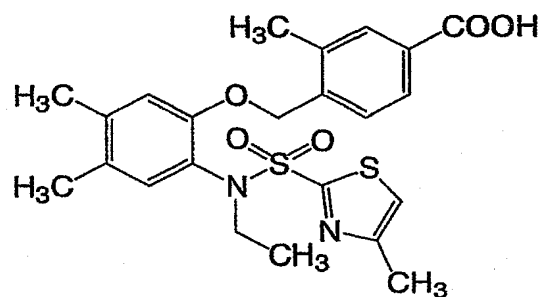


TLC : R f 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

- NMR :  $\delta$  7.94-7.90 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.13 (s, 1H),  
 10 6.94 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H),  
 2.34 (d,  $J = 0.9 \text{ Hz}$ , 3H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。

#### 実施例 5 (22)

- 4- [4, 5-ジメチル-2- [N-エチル-N- (4-メチル-2-チア  
 15 ゴリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] -3-メチル安息香酸

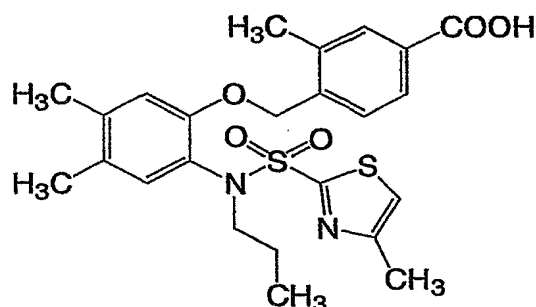


TLC : R f 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.96-7.90 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H),  
6.90 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.87 (brs, 2H), 3.85 (br, 2H), 2.34 (s, 3H),  
2.32 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.2  
5 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (23)

4 - [4, 5 - ジメチル - 2 - [N - (4 - メチル - 2 - チアゾリルスルフォニル) - N - プロピルアミノ] フェノキシメチル] - 3 - メチル安息香酸



10

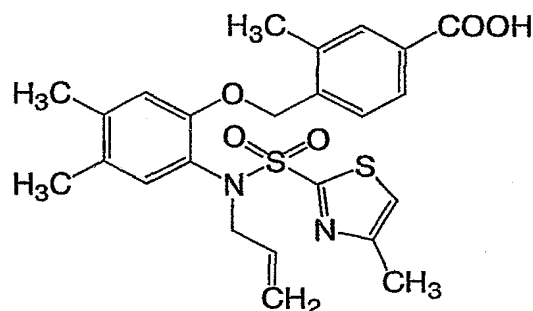
TLC : R f 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.88 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.25  
(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.88 (br, 2H), 3.59 (br,  
2H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.44-1.35  
15 (m, 2H), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (24)

4 - [4, 5 - ジメチル - 2 - [N - (4 - メチル - 2 - チアゾリルスルフォニル) - N - (2 - プロペニル) アミノ] フェノキシメチル] - 3 - メチル安息香酸

20

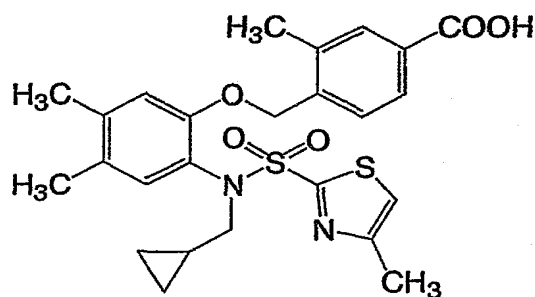


TLC : R f 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.88 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.09 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.89 (br, 2H), 4.27 (br, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

#### 実施例 5 (25)

4- [2- [N-シクロプロピルメチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ-4, 5-ジメチル] フェノキシメチル] -3-メチル安息香酸

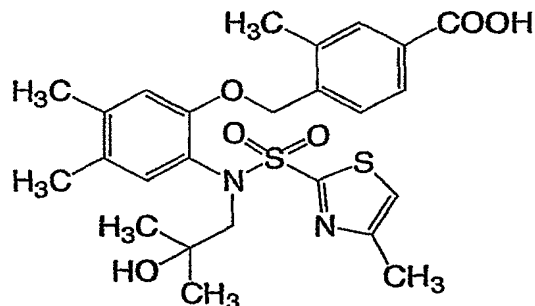


TLC : R f 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12.87 (br, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.90 (br, 2H), 3.45 (br, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 0.82 (m, 1H), 0.38-0.30 (m, 2H), 0.10-0.02 (m, 2H)。

## 実施例 5 (26)

4- [4, 5-ジメチル-2- [N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] フェノキシ  
5 シメチル] -3-メチル安息香酸

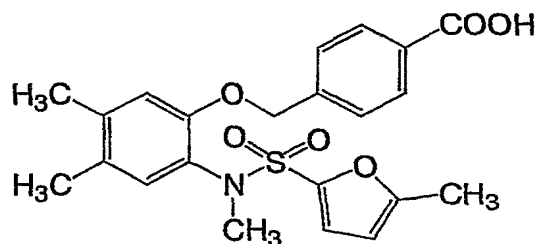


TLC : R f 0.49 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.99-7.94 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H),  
6.79 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.06 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 12.3  
10 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.420 (s,  
3H), 2.417 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.21 (s,  
3H)。

## 実施例 5 (27)

15 4- [4, 5-ジメチル-2- [N-メチル-N-(5-メチル-2-フリ  
ルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] 安息香酸





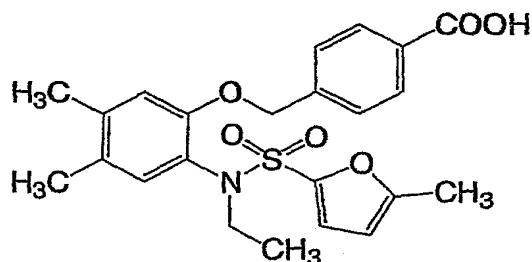
TLC : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.79 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.99-5.95 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

5

#### 実施例 5 (28)

4- [4, 5-ジメチル-2- [N-エチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] 安息香酸



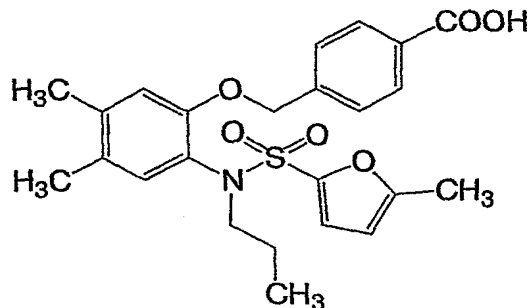
10 TLC : R f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.76 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.96-5.93 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.83-3.65 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

15

#### 実施例 5 (29)

4- [4, 5-ジメチル-2- [N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) -N-プロピルアミノ] フェノキシメチル] 安息香酸

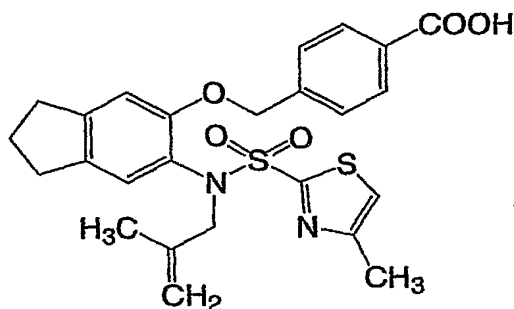


TLC : R f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.74 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.96-5.93 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.75-3.53 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.60-1.46 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (30)

4- [6- [N- (2-メチル-2-プロペニル) -N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸

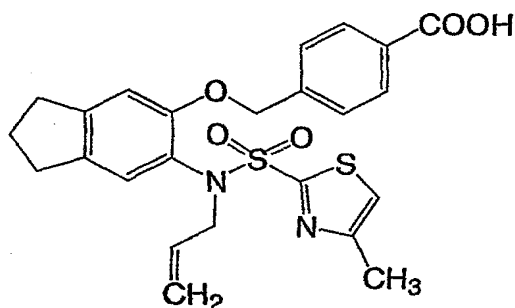


TLC : R f 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.92 (brs, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.10-4.70 (brs, 2H), 4.80 (brs, 2H), 4.60-4.20 (brs, 2H), 2.88-2.82 (m, 4H), 2.32 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.83 (s, 3H)。

## 実施例 5 (31)

4- [6- [N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) -N- (2-プロペニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸



5

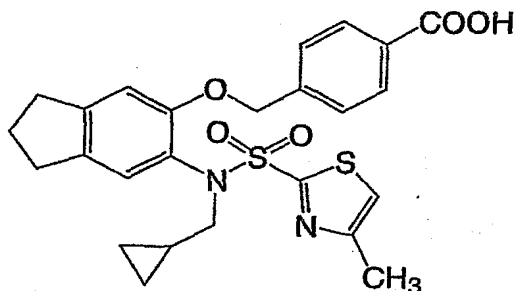
TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.89 (ddt, J = 17.1, 10.2, 6.3 Hz, 1H), 5.17-5.06 (m, 2H), 4.92 (brs, 2H), 4.70-4.10 (brs, 2H), 2.89-2.83 (m, 4H), 2.34 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.08 (m, 2H)。

10

## 実施例 5 (32)

4- [6- [N-シクロプロピルメチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸



15

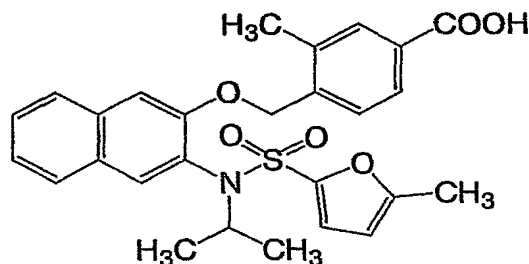
TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.10 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.89 (brs, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.10-4.70 (m, 2H), 3.90-3.50 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 4H), 2.32 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.00 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.20 (brs, 2H)。

5

#### 実施例 5 (33)

4- [3- [N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] -3-メチル安息香酸



10 TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

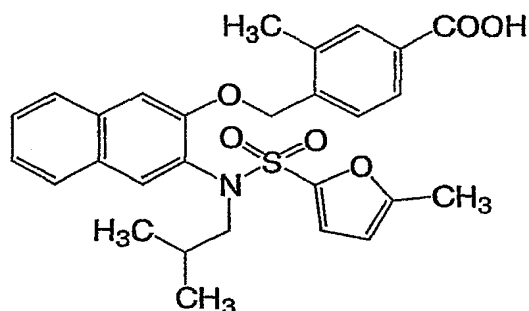
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.92-7.80 (m, 3H), 7.77 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 1H), 6.95 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.29 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 5.26 and 5.24 (each d,  $J = 13.5$  Hz, each 1H), 4.34 (sept,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.06 and 1.00 (each d,  $J = 6.6$  Hz, each 3H)。

15

#### 実施例 5 (34)

4- [3- [N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] -3-メチル安息香酸

20

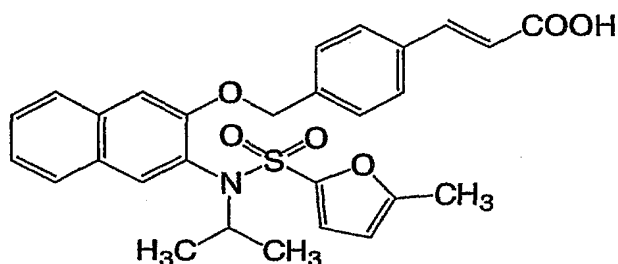


TLC : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.86–7.74 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.56–7.36 (m, 3H), 6.86 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.19 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 5.40–4.90 (br, 2H), 3.47 (brd,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.65–1.50 (m, 1H), 0.83 (brd,  $J = 6.3$  Hz, 6H)。

#### 実施例 5 (35)

4- [3- [N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニ  
10 ル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] 桂皮酸

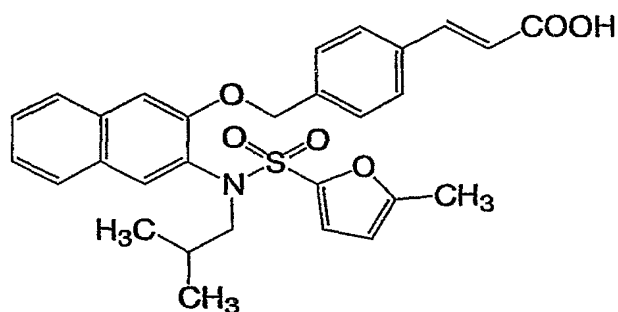


TLC : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.87 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.67–7.46 (m, 6H), 7.44–7.34 (m, 1H), 6.94 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.56 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.28 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 5.27 and 5.21 (each d,  $J = 13.2$  Hz, each 1H), 4.36 (sept,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.08 and 1.03 (each d,  $J = 6.6$  Hz, each 3H)。

## 実施例 5 (36)

4- [3- [N-イソブチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] 桂皮酸



5

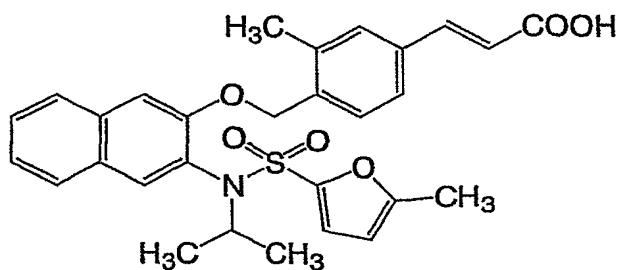
TLC : R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.55-7.34 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.40-4.90 (br, 2H), 3.49 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.64-1.48 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

10

## 実施例 5 (37)

15 4- [3- [N-イソプロピル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] -3-メチル桂皮酸

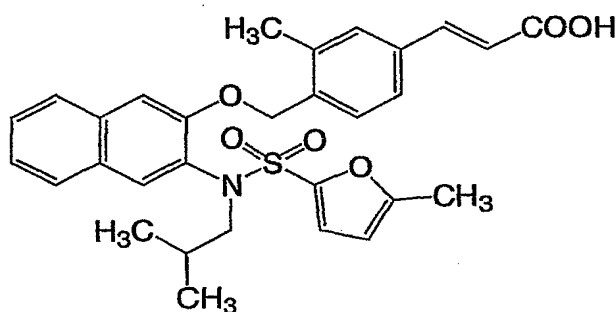


TLC : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.87 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H),  
 7.64-7.48 (m, 7H), 7.44-7.36 (m, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.54 (d,  
 5  $J$  = 15.9 Hz, 1H), 6.29 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 5.23 and 5.18 (each d,  $J$  =  
 14.4 Hz, each 1H), 4.33 (sept,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s,  
 3H), 1.06 and 1.00 (each d,  $J$  = 6.6 Hz, each 3H)。

#### 実施例 5 (38)

4 - [3 - [N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)  
 10 アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] - 3-メチル桂皮酸



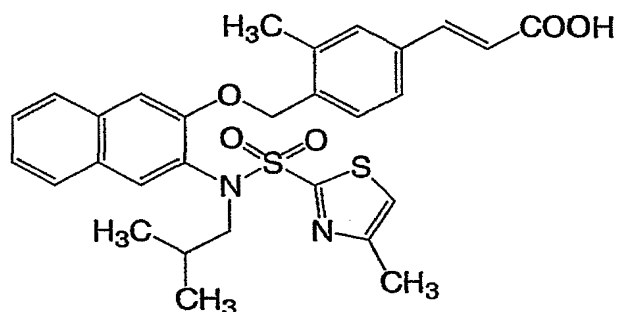
TLC : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.88 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H),  
 7.78 (s, 1H), 7.62-7.47 (m, 5H), 7.44-7.35 (m, 2H), 6.84 (d,  $J$  = 3.6 Hz,  
 15 1H), 6.54 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 6.20 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 5.35-4.90 (br,  
 2H), 3.47 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.63-1.49 (m,  
 1H), 0.83 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 6H)。

#### 実施例 5 (39)

4 - [3 - [N-イソブチル-N-[2-(4-メチルチアゾリル)スルフォ  
 20 ニル] アミノ] ナフタレン-2-イルオキシメチル] - 3-メチル安息香

酸



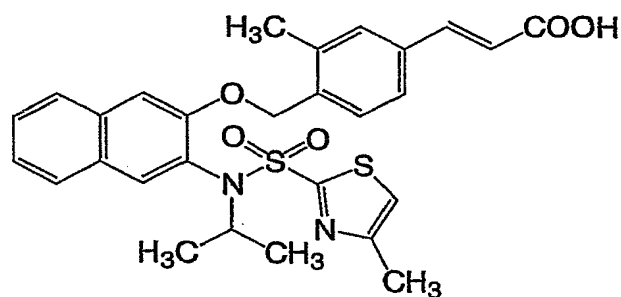
TLC: R<sub>f</sub> 0.71 (酢酸エチル:メタノール=9:1);

NMR :  $\delta$  7.82-7.71 (m, 4H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.43-7.32 (m, 4H), 7.21

5 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.48 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.04 and 4.91 (each br-m, total 2H), 3.83-3.60 (br-m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.81-1.67 (m, 1H), 0.95 (br-s, 6H)。

### 实施例 5 (40)

10 4-〔3-〔N-イソプロピル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ〕ナフタレン-2-イルオキシメチル〕-3-メチル安息香酸



TLC : R<sub>f</sub> 0.71 (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) :

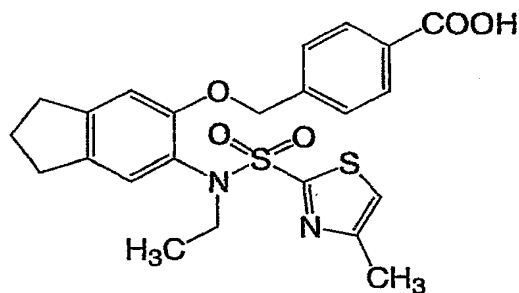
15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7.88–7.83 (m, 2H), 7.65–7.47 (m, 8H), 7.42–7.37 (m, 1H), 6.55 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.62–4.49 (m, 1H), 2.42



(s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (4 1)

- 5 4- [6- [N-エチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸

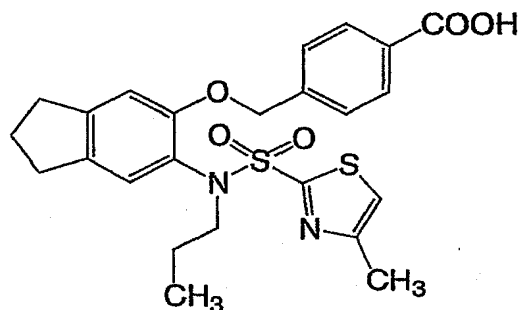


TLC : R<sub>f</sub> 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.92 (m, 2H), 4.20-3.60 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (4 2)

- 15 4- [6- [N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)-N-プロピルアミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸

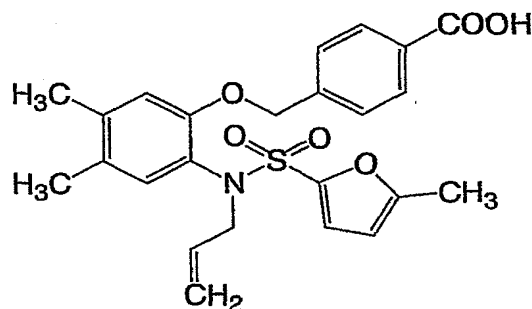


TLC : R f 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.10-4.70 (m, 2H), 4.00-3.50 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (43)

4- [4, 5-ジメチル-2- [N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) -N- (2-プロペニル) アミノ] フェノキシメチル] 安息香酸

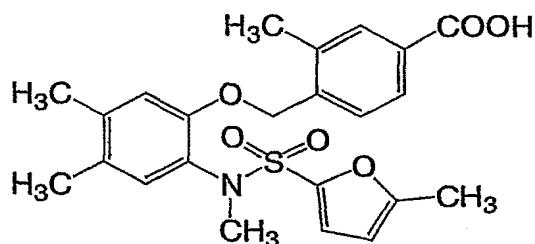


TLC : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.12 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.77 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.99-5.94 (m, 1H), 5.92-5.75 (m, 1H), 5.16-5.03 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.42-4.20 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

#### 実施例 5 (44)

4- [4, 5-ジメチル-2- [N-メチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] -3-メチル安息香酸

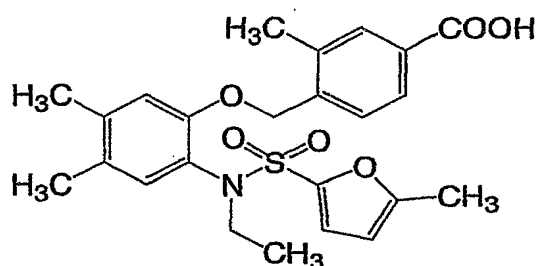


TLC : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.98-7.91 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H),  
 6.79 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.98 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.30  
 5 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

#### 実施例 5 (45)

4- [4, 5-ジメチル-2- [N-エチル-N- (5-メチル-2-フリ  
 ルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] -3-メチル安息香酸



10

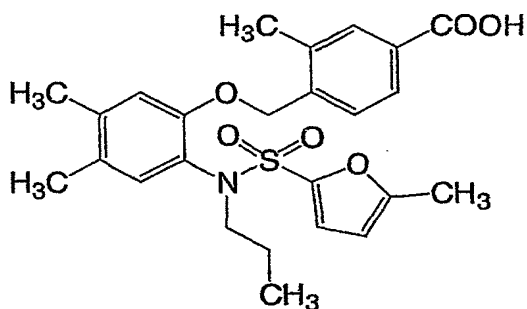
TLC : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.97-7.90 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H),  
 6.76 (s, 1H), 6.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.95 (m, 1H), 4.96 (s, 2H),  
 3.82-3.66 (br, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s,  
 15 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (46)

4- [4, 5-ジメチル-2- [N- (5-メチル-2-フリルスルフォニ

ル) -N-プロピルアミノ] フェノキシメチル] -3-メチル安息香酸

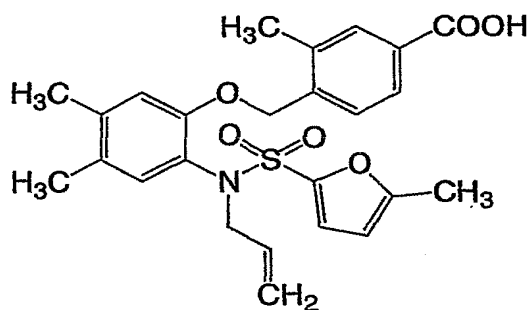


TLC : R f 0.42 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.98-7.90 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H),  
 5 6.78-6.70 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.71-3.55 (br, 2H), 2.37  
 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.60-1.44 (m, 2H),  
 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (47)

10 4-[4,5-ジメチル-2-[N-(5-メチル-2-フリルスルフォニ  
 ル)-N-(2-プロペニル)アミノ]フェノキシメチル]-3-メチル安  
 息香酸



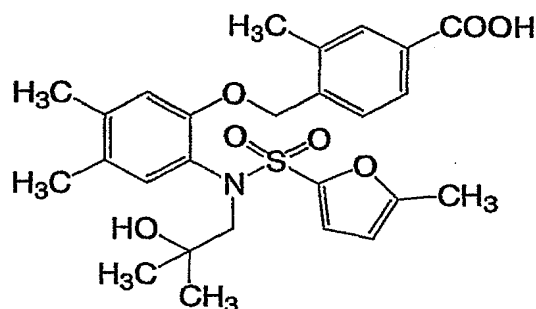
TLC : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 NMR :  $\delta$  7.98-7.90 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H),  
 6.77 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.96 (m, 1H), 5.83 (m, 1H),

5.15-5.00 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.40-4.20 (br, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

#### 実施例 5 (48)

- 5 4- [4, 5-ジメチル-2- [N- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] -3-メチル安息香酸



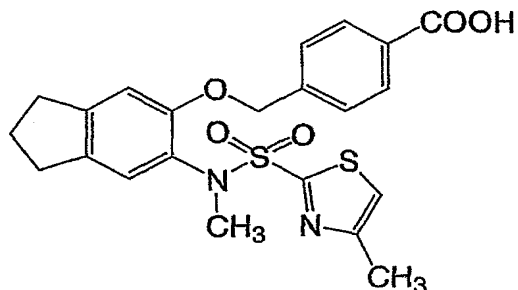
TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 10 NMR :  $\delta$  8.00-7.94 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.75 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.01 (m, 1H), 5.08 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

15

#### 実施例 5 (49)

- 4- [6- [N-メチル-N- (4-メチル-2-チアゾリル) スルフォニル] アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸

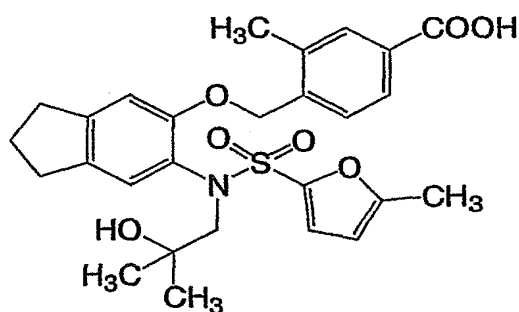


TLC : R f 0.34 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.11 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.94 (brs, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.92 (brs, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.89-2.83  
5 (m, 4H), 2.35 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H), 2.08 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (50)

4- [6- [N- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -N- (5-メ  
チル-2-フリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル]  
10 -3-メチル安息香酸



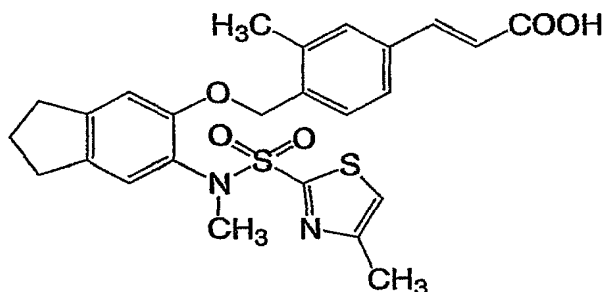
TLC : R f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.97 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.75 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.01 (dd,  $J = 3.3, 0.9$  Hz, 1H), 5.08 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 3.85 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 3.58 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 2.90-2.78 (m, 4H),  
15

2.42 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

#### 実施例 5 (5 1)

- 5 3-メチル-4-[6-[N-メチル-N-(4-メチル-2-チアゾリル  
スルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸

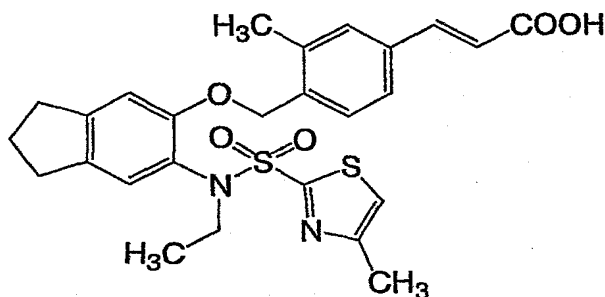


TLC: R<sub>f</sub> 0.45 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

- NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.60-7.50 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20  
10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.53 (d, J = 15.9 Hz,  
1H), 4.87 (br, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.85 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.77 (t, J  
= 7.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (5 2)

- 15 4-[6-[N-エチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)  
アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]-3-メチル桂皮酸

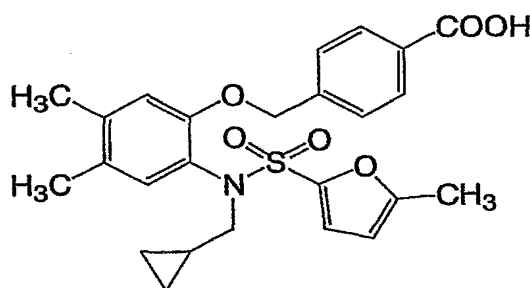


TLC : R f 0.44 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.55 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.52 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.84 (br, 2H), 3.66 (br, 2H), 2.85 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

#### 実施例 5 (53)

4- [2- [N-シクロプロピルメチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸



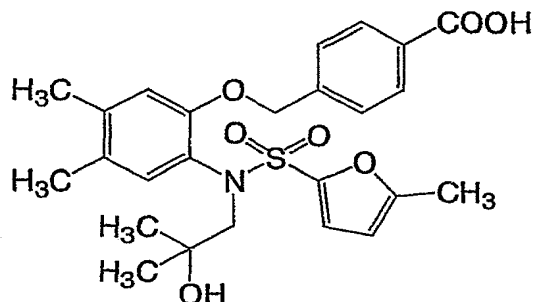
TLC : R f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.74 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.96-5.92 (m, 1H), 5.02 (brs, 2H), 3.68-3.40 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.03-0.86 (m, 1H), 0.46-0.35 (m, 2H), 0.21-0.06 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (54)

4- [4, 5-ジメチル-2- [N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] 安息香酸



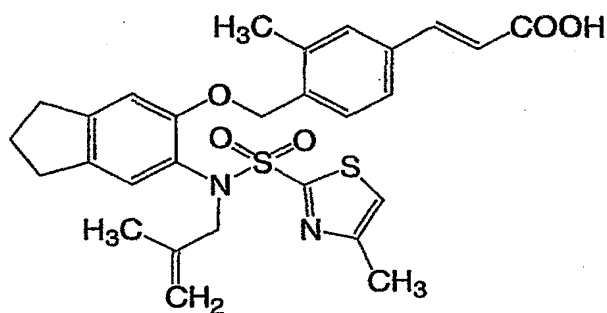


TLC : R f 0.34 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.13 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.74 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.03-5.98 (m, 1H), 5.22-4.96 (m, 2H), 3.92-3.76 and 3.64-3.48 (each m, total 2H), 2.21 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.28 and 1.19 (each brs, each 3H)。

#### 実施例 5 (55)

3-メチル-4-[6-[N-(2-メチル-2-プロペニル)-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸



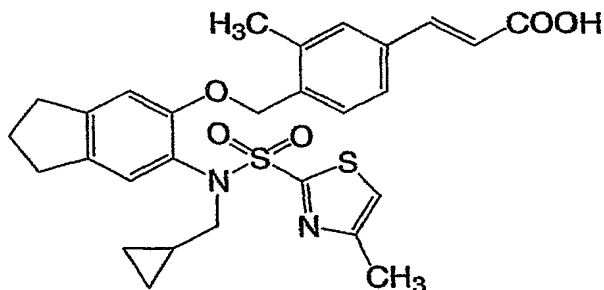
TLC : R f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.76 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.92 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.47 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.90-4.72 (m, 4H), 4.50-4.14 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.81 (s, 3H)。

## 実施例 5 (56)

4-[6-[N-シクロプロピルメチル-N-(4-メチル-2-チアゾリル  
スルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]-3-メチル

## 5 桂皮酸

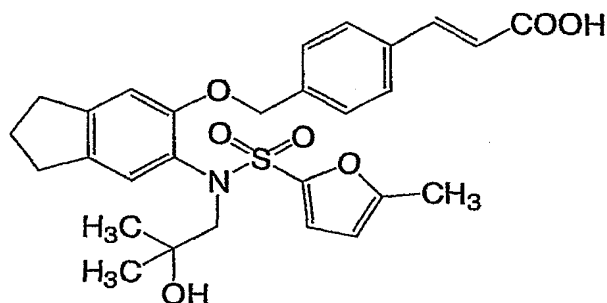


TLC: R<sub>f</sub> 0.60 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR:  $\delta$  7.77 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.89 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.46 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.92-4.64 (m, 2H), 3.84-3.42 (m, 2H), 2.95-2.76 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.08-0.90 (m, 1H), 0.46-0.40 (m, 2H), 0.26-0.08 (m, 2H)。

## 実施例 5 (57)

15 4-[6-[N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]  
桂皮酸

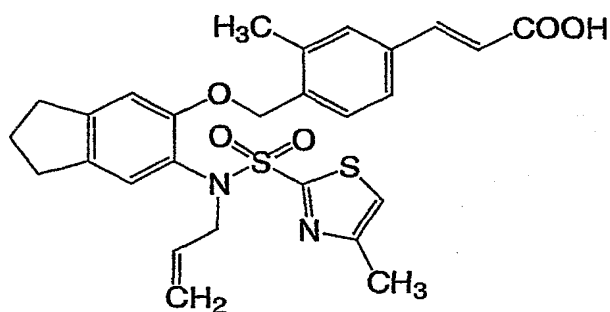


TLC : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.78 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 3.6$  Hz, 2H), 6.74 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.01 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 5.10 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.85 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 3.53 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 2.90-2.77 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。

#### 10 実施例 5 (58)

3-メチル-4-[6-[N-(4-メチル-2-チアゾリルсульフォニル)-N-(2-プロペニル)アミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸



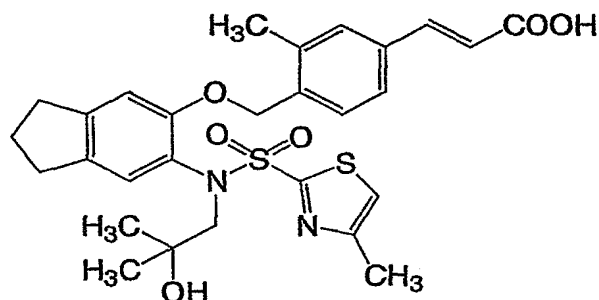
15 TLC : R f 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.76 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.47 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 5.87

(m, 1H), 5.11 (dd,  $J = 17.1, 1.5$  Hz, 1H), 5.07 (dd,  $J = 8.7, 1.5$  Hz, 1H), 4.83 (br, 2H), 4.32 (br, 2H), 2.92-2.82 (m, 4H), 2.33 (d,  $J = 0.6$  Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.16-2.04 (m, 2H)。

## 5 実施例 5 (59)

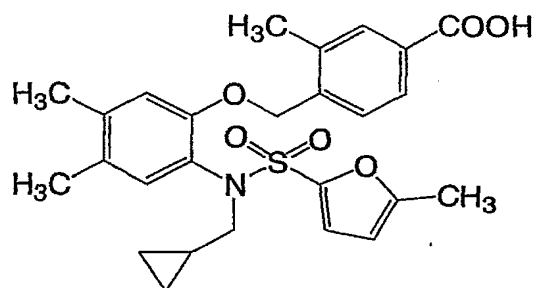
4- [6- [N- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] -3-メチル桂皮酸



- 10 TLC : R<sub>f</sub> 0.42 (塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) ;  
 NMR :  $\delta$  7.76 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.46 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 5.03 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.96 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 3.69 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 2.87 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.77 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H),  
 15 2.43 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.13-2.00 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)。

## 実施例 5 (60)

- 4- [4, 5-ジメチル-2- [N-シクロプロピルメチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] フェノキシメチル] -3-メチル安息香酸

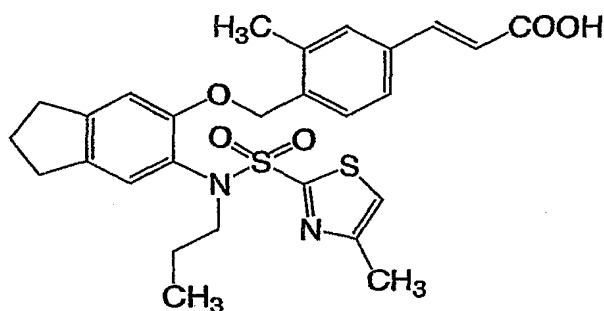


TLC : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.00-7.92 (m, 2H), 7.47 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.09 (s, 1H),  
 6.78-6.71 (m, 2H), 5.94 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.63-3.45 (br, 2H), 2.37  
 5 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 0.95 (m, 1H), 0.44-0.35  
 (m, 2H), 0.15-0.22 (m, 2H)。

#### 実施例 5 (61)

3-メチル-4-[6-[N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル)-  
 10 -N-プロピルアミノ]インダン-5-イルオキシメチル]桂皮酸

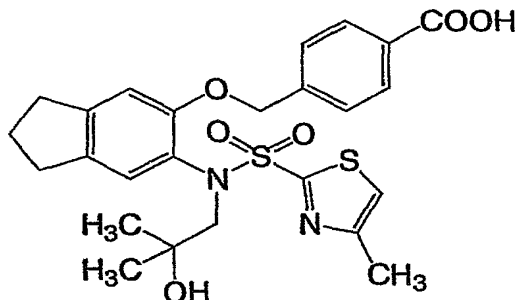


TLC : R f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.76 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.32-7.20 (m,  
 1H), 7.13 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.46 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H),  
 15 4.90-4.70 (m, 2H), 3.90-3.50 (m, 2H), 2.89 (t,  $J = 7.5$  Hz) and 2.86 (t,  
 $J = 7.5$  Hz) total 4H, 2.31 (s) and 2.30 (s) total 6H, 2.09 (quint,  $J =$   
 7.5 Hz, 2H), 1.58 (m, 2H), 0.91 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H)。

## 実施例 5 (6 2)

4- [6- [N- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) -N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸

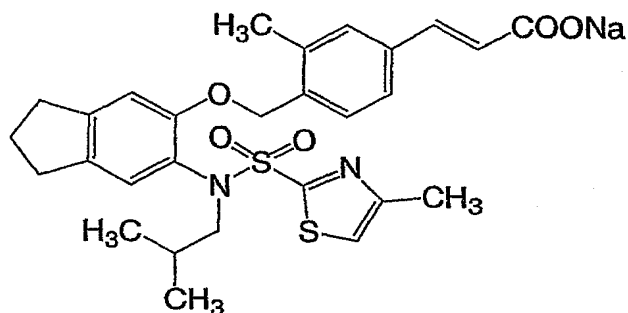


TLC : R<sub>f</sub> 0.29 (塩化メチレン : メタノール = 19 : 1) ;

NMR :  $\delta$  8.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (brs, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.12 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.88-2.75 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.22 (s, 3H)。

## 実施例 6

3-メチル-4- [6- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸・ナトリウム塩



実施例 2 (74) で製造した化合物 (213 g) のエタノール (2 L) 懸濁液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (74.7 ml) を加え、混合物を 80℃で 0.5 時間攪拌した。反応液を熱時濾過して不溶物を除去し、冷却して析出した固体を濾取した。母液を濃縮し、残渣にエタノール (500 ml) および水 (25 ml) を加えて加熱溶解させた。混合物を熱時濾過して不溶物を除去し、冷却して析出した固体を濾取した。合わせた固体を加熱下で減圧乾燥して以下の物性値を有する本発明化合物 (165 g) を得た。

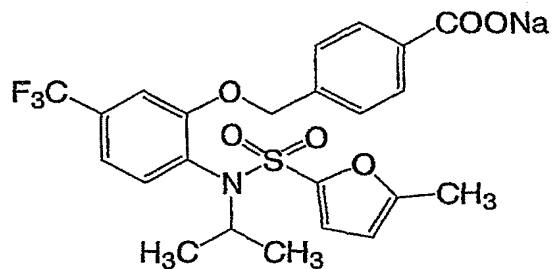
TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム：メタノール=9：1) ;

10 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7.49 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 4H), 6.38 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.89 (br-d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.63 (br-d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.55-3.25 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 1H), 1.00-0.70 (m, 6H).

15

### 实施例 6 (1)

4-〔2-〔N-イソプロピル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ〕-5-トリフルオロメチルフェノキシメチル〕安息香酸・ナトリウム塩

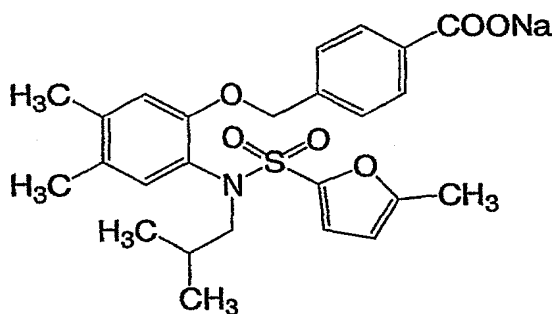


TLC : R f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.84 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20-6.95 (m, 5H), 6.65 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.75 (brs, 2H), 4.30-4.10 (m, 1H),  
 5 2.12 (s, 3H), 0.86 (brd, J = 3.9 Hz, 6H)。

#### 実施例 6 (2)

4- [2- [N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリルスルフォニル)アミノ] -4,5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸・ナトリウム塩



10

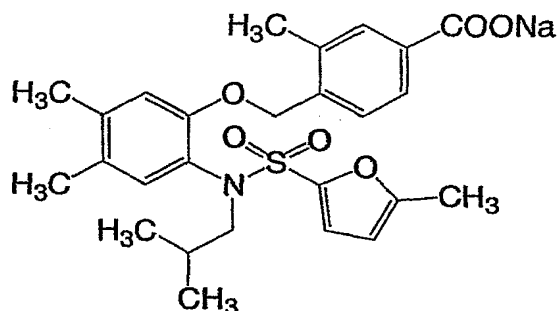
TLC : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.83 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.90-4.50 (m, 2H), 3.33 (brd, J = 6.3 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.60-1.40 (m, 1H), 0.73 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。  
 15

#### 実施例 6 (3)



3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリル  
スルフォニル) アミノ]-4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸・  
ナトリウム塩



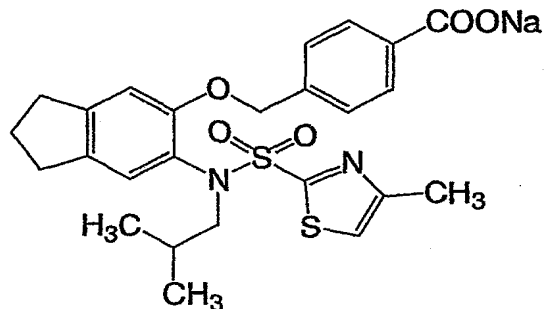
5 TLC : R f 0.41 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.88 (brs, 2H), 3.36 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.60-1.45 (m, 1H),

10 0.81 (brd, J = 6.3 Hz, 6H)。

#### 実施例 6 (4)

4-[6-[N-イソブチル-N-(4-メチル-2-チアゾリルスルフォ  
ニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸・ナトリウム塩



15

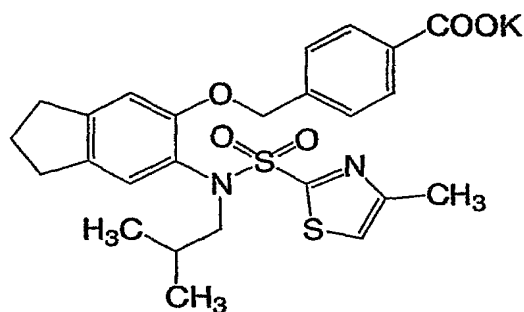
TLC : R f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  7.91 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.00–4.80 (m, 1H), 4.65–4.58 (m, 1H), 3.65–3.48 (m, 2H), 2.95–2.80 (m, 4H), 2.21 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H), 2.09 (quint,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.03–0.85 (m, 6H)。

5

#### 実施例 6 (5)

4- [6- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸・カリウム塩



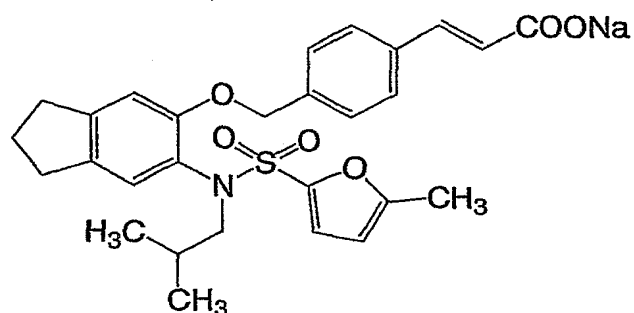
10 TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.47 (q,  $J = 0.4$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.10–4.80 (m, 1H), 4.80–4.50 (m, 1H), 3.43 (brs, 2H), 2.80 (q,  $J = 7.0$  Hz, 4H), 2.23 (d,  $J = 0.4$  Hz, 3H), 2.01 (qn,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.53 (sept,  $J = 6.6$  Hz, 1H),

15 0.85 (brs, 6H)。

#### 実施例 6 (6)

4- [6- [N-イソブチル-N- (5-メチル-2-フリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸・ナトリウム塩

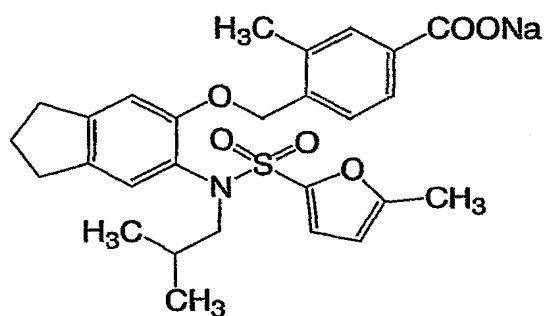


TLC : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.37 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.10-6.90 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.45 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.80-4.45 (m, 2H), 3.35 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.85-2.55 (m, 4H), 2.10-1.80 (m, 5H), 1.65-1.40 (m, 1H), 0.74 (brs, 6H).

#### 実施例 6 (7)

3-メチル-4-[6-[N-イソブチル-N-(5-メチル-2-フリル  
10 スルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸・ナトリウム塩



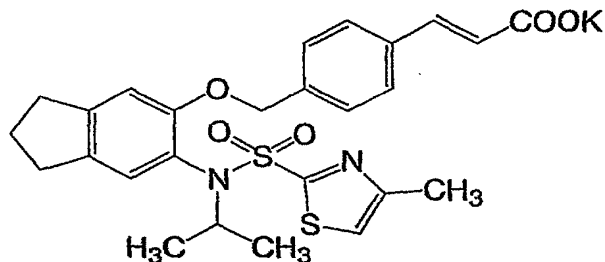
TLC : R f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR ( $CD_3OD$ ) :  $\delta$  7.78 (s) and 7.75 (d,  $J = 8.1$  Hz) total 2H, 7.24 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.64 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 6.03 (dd,  $J = 3.3, 0.9$  Hz, 1H), 5.08-4.75 (m, 2H), 3.48 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.94-2.80 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.15-2.00 (m) and 2.04 (s) total

5H, 1.87 (m, 1H), 0.98-0.80 (m, 6H)。

#### 実施例 6 (8)

4- [6- [N-イソプロピル-N- (4-メチル-2-チアゾリルスル  
5 オニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸・カリウム塩

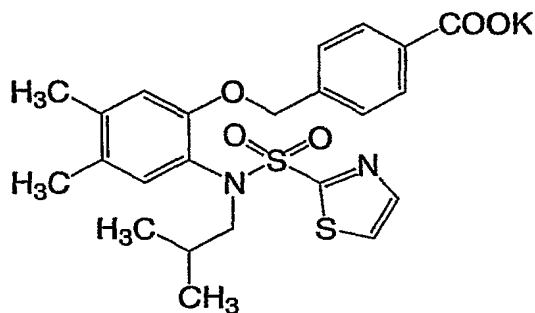


TLC : R<sub>f</sub> 0.36 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.27 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.41 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.70-4.40 (m, 3H), 2.85-2.60 (m, 4H), 2.24 (s, 3H),  
10 2.05-1.90 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

#### 実施例 6 (9)

4- [2- [N-イソブチル-N- (2-チアゾリルスルフォニル) アミノ]  
15 -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸・カリウム塩



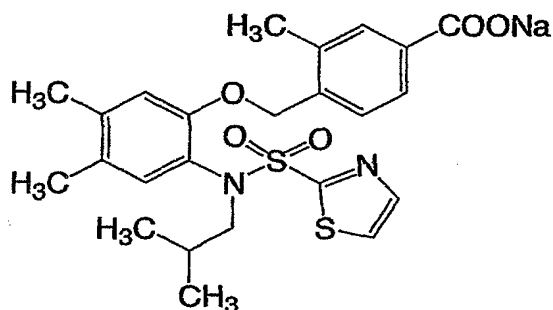
TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.82 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 4.45-4.25 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.60-1.45 (m, 1H), 0.78 (brs, 3H), 0.72 (brs, 3H)。

5

#### 実施例 6 (10)

3-メチル-4-[2-[N-イソブチル-N-(2-チアゾリルスルフォニル)アミノ]-4,5-ジメチルフェノキシメチル]安息香酸・ナトリウム塩



10

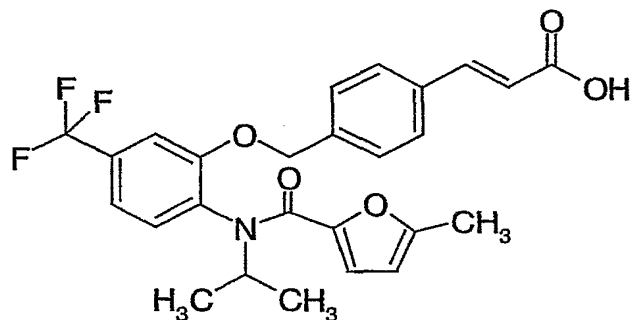
TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.98 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.00-4.54 (m, 2H), 3.42 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 0.90-0.73 (m, 6H)。

15

#### 実施例 7

4-[5-トリフルオロメチル-2-[N-(5-メチル-2-フリルカルボニル)-N-イソプロピルアミノ]フェノキシメチル]桂皮酸



相当する化合物を用いて、W098/27053 号中の実施例 59 (2) の化合物を製造する方法と同様にして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7.75 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37-7.16 (m, 5H), 6.45 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.81 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.12-4.90 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.33-0.96 (m, 6H)。

#### 製剤例 1 : カプセル剤の製造

- 10 以下の化合物を常法により混合し、造粒し、2号ハードカプセルに充填することにより、1カプセル中に100mgの活性成分を含有する100カプセルを得た。

- |    |                      |       |        |
|----|----------------------|-------|--------|
|    | ・ 化合物 A              | ----- | 10.0 g |
|    | ・ 乳糖                 | ----- | 6.09 g |
| 15 | ・ 微結晶セルロース           | ----- | 2.61 g |
|    | ・ 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース | ----- | 2.0 g  |
|    | ・ ヒドロキシプロピルセルロース     | ----- | 1.0 g  |
|    | ・ 軽質無水珪酸             | ----- | 0.1 g  |
|    | ・ ステアリン酸マグネシウム       | ----- | 0.2 g  |

20

#### 製剤例 2 : 錠剤の製造

以下の化合物を常法により混合し、造粒し、打錠して一錠中に100mgの活性成分を含有する裸錠を得た後、コーティングし、フィルムコーティング錠100錠を得た。

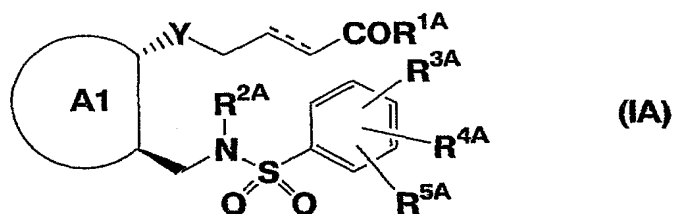
	・化合物B	-----	10.0 g
5	・乳糖	-----	5.88 g
	・トウモロコシデンプン	-----	2.52 g
	・低置換ヒドロキシプロピルセルロース	-----	1.00 g
	・ヒドロキシプロピルセルロース	-----	0.60 g
	・ステアリン酸マグネシウム	-----	0.20 g
10	コーティング剤		
	・ヒドロキシプロピルメチルセルロース	-----	0.3 g
	・ポリエチレングリコール	-----	0.03 g
	・酸化チタン	-----	0.10 g

## 請求の範囲

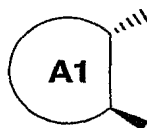
1. EP<sub>1</sub>アンタゴニストを有効成分として含有するうつ病の治療および／または予防剤。

5

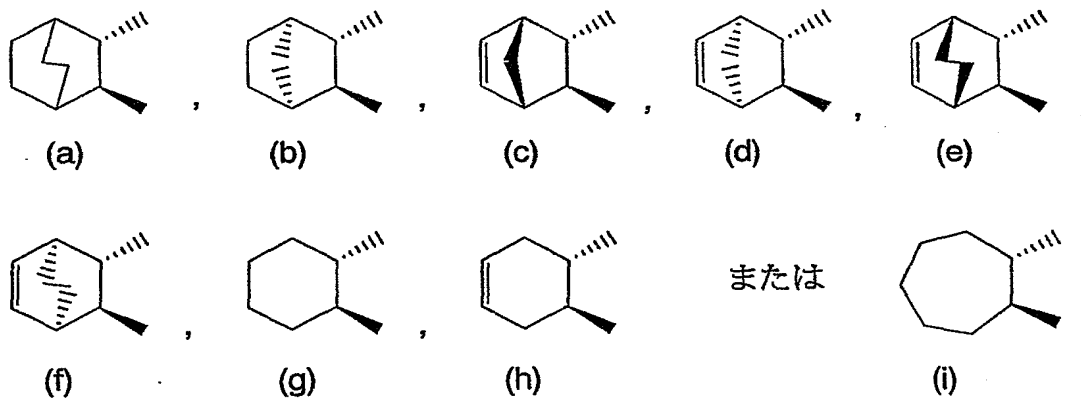
2. EP<sub>1</sub>アンタゴニストが、一般式 (IA)



(式中、

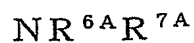


10 は、式



で示される基を表わし、

R<sup>1A</sup>は、水酸基、C1～4アルコキシ基または一般式





(式中、 $R^{6A}$ および $R^{7A}$ は各々独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基を表わす。) で表わされる基を表わし、

$R^{2A}$ は、水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、

$R^{3A}$ および $R^{4A}$ は、C 1～4アルキル基、ハロゲン原子またはトリフルオ

5 ロメチル基を表わし、

$R^{5A}$ は水素原子、C 1～4アルキル基、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基を表わし、

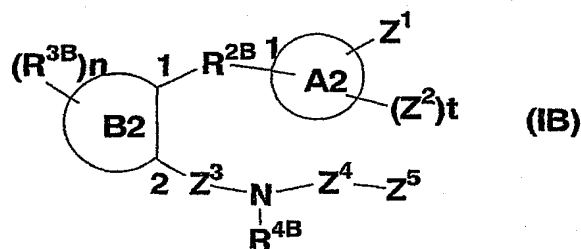
Yはシスービニレンまたはトランスービニレンを表わし、

$\equiv$  は、単結合または二重結合を表わす。)

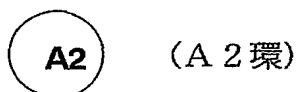
10 で示されるベンゼンスルホンアミド化合物、その非毒性塩またはシクロデキストリン包接化合物である請求の範囲 1 記載のうつ病の治療および／または予防剤。

3. EP<sub>1</sub>アンタゴニストが、6-[(2S, 3S)-3-(4-クロロ-2-メチルフェニルスルフォニルアミノメチル)-ビシクロ[2. 2. 2]オクタン-2-イル]-5Z-ヘキセン酸、その非毒性の塩、酸付加塩、またはシクロデキストリン包接化合物である請求の範囲 2 記載のうつ病の治療および／または予防剤。

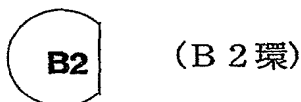
20 4. EP<sub>1</sub>アンタゴニストが、一般式 (IB)



(式中、



および



- 5 は、それぞれ独立して、C 5 ~ 1 5 炭素環、または1個または2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5 ~ 7 員の複素環を表わし、

$Z^1$ は、

—COR<sup>1B</sup>、

—C 1 ~ 4 アルキレン—COR<sup>1B</sup>、

- 10 —CH=CH—COR<sup>1B</sup>、

—C≡C—COR<sup>1B</sup>、

—O—C 1 ~ 3 アルキレン—COR<sup>1B</sup>、

(式中、R<sup>1B</sup>は、水酸基、C 1 ~ 4 アルコキシまたはNR<sup>6B</sup>R<sup>7B</sup> (式中、R<sup>6B</sup>およびR<sup>7B</sup>は、独立して水素原子またはC 1 ~ 4 アルキルを表わす。)) で

- 15 示される基を表わす。)、または

—C 1 ~ 5 アルキレン—OHで示される基を表わし、

$Z^2$ は、水素原子、C 1 ~ 4 アルキル、C 1 ~ 4 アルコキシ、ニトロ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、水酸基またはCOR<sup>1B</sup> (式中、R<sup>1B</sup>は、前記と同じ意味を表わす。)) で示される基を表わし、

- 20  $Z^3$ は、単結合またはC 1 ~ 4 アルキレンを表わし、

$Z^4$ は、SO<sub>2</sub>またはCOを表わし、

$Z^5$ は、

(1) C 1～8アルキル、C 2～8アルケニル、またはC 2～8アルキニル、  
 (2) フェニル、C 3～7シクロアルキル、または1～2個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環、

(3) フェニルまたはC 3～7シクロアルキルで置換されたC 1～4アルキル、  
 5 C 2～4アルケニル、またはC 2～4アルキニル

(上記(2) および(3) 中のフェニル、C 3～7シクロアルキル、1～2  
 個の酸素、硫黄または窒素原子を有する5～7員の複素環は、1～5個のR<sup>5B</sup>  
 B基(複数のR<sup>5B</sup>基は、独立して水素原子、C 1～6アルキル、C 1～6アル  
 コキシ、C 1～6アルキルチオ、ニトロ、ハロゲン原子、トリフルオロメチ  
 10 ル、トリフルオロメトキシまたは水酸基を表わす。) で置換されていてもよい。) を表わし、

R<sup>2B</sup>は、CONR<sup>8B</sup>、NR<sup>8B</sup>CO、CONR<sup>8B</sup>—C 1～4アルキレン、C  
 1～4アルキレン—CONR<sup>8B</sup>、NR<sup>8B</sup>CO—C 1～4アルキレン、C 1～  
 4アルキレン—NR<sup>8B</sup>CO、C 1～3アルキレン—CONR<sup>8B</sup>—C 1～3ア  
 15 ルキレン、C 1～3アルキレン—NR<sup>8B</sup>CO—C 1～3アルキレン(各式中、  
 R<sup>8B</sup>は、水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。)、酸素原子、硫黄原子、  
 NZ<sup>6</sup>(式中、Z<sup>6</sup>は、水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。)、Z<sup>7</sup>—C  
 1～4アルキレン、C 1～4アルキレン—Z<sup>7</sup>、C 1～3アルキレン—Z<sup>7</sup>—  
 C 1～3アルキレン(式中、Z<sup>7</sup>は、酸素原子、硫黄原子またはNZ<sup>6</sup>(式中、  
 20 Z<sup>6</sup>は前記と同じ意味を表わす。)) を表わす。) で示される基、CO、CO—C  
 1～4アルキレン、C 1～4アルキレン—CO、C 1～3アルキレン—CO  
 —C 1～3アルキレン、C 2～4アルキレン、C 2～4アルケニレン、C 2  
 ～4アルキニレンを表わし、

R<sup>3B</sup>は、水素原子、C 1～6アルキル、C 1～6アルコキシ、C 1～6ア  
 25 ルキルチオ、ニトロ、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメ  
 トキシ、水酸基またはヒドロキシメチルを表わし、

$R^{4B}$ は、

- (1) 水素原子、
  - (2) C 1～8アルキル、C 2～8アルケニル、またはC 2～8アルキニル、
  - (3) 1～2個の $COOZ^8$ 、 $CONZ^9Z^{10}$ 、 $OZ^8$ 基（各基中、 $Z^8$ 、 $Z^9$ 、  
5  $Z^{10}$ は、それぞれ独立して水素原子またはC 1～4アルキルを表わす。）、お  
よびC 1～4アルコキシ-C 1～4アルコキシからなる群から選ばれる基に  
よって置換されたC 1～6アルキル、
  - (4) C 3～7シクロアルキル、
  - (5) フェニルまたはC 3～7シクロアルキルで置換されたC 1～4アルキ  
10 ル、C 2～4アルケニルまたはC 2～4アルキニル
- （上記（4）および（5）中のフェニル、C 3～7シクロアルキルは、1～5個の $R^{5B}$ 基（ $R^{5B}$ は前記と同じ意味を表わす。）で置換されていてもよい。）を表わし、

nおよびtは、それぞれ独立して1～4の整数を表わす。

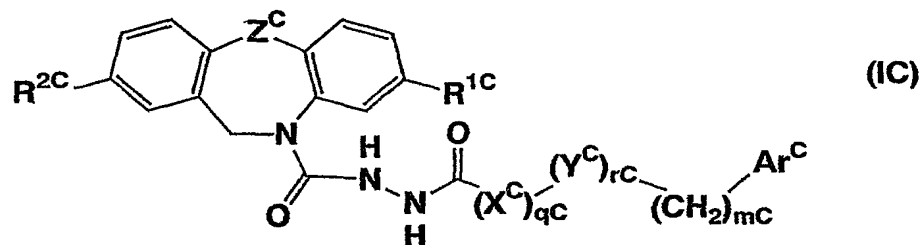
- 15 たゞし、(1)  $R^{2B}$ および $R^{3B}$ は、それぞれB 2環の1位および2位にしか結合せず、
- (2) A 2環がベンゼン環を表わし、かつ $(Z^2)_t$ が $COR^{1B}$ を表わさない時、 $Z^1$ はA 2環であるベンゼン環の3または4位にしか結合しないものとする。）
- 20 で示されるスルホンアミドまたはカルボアミド誘導体またはその非毒性塩である請求の範囲1記載のうつ病の治療および／または予防剤。

5.  $EP_1$ アンタゴニストが、

- (1) 4-[2-(N-イソブチル-2-フラニルスルフォニルアミノ)  
25 -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 桂皮酸、
- (2) 4-[5-トリフルオロメチル-2-[N-(5-メチル-2-フ

リルカルボニル) -N-イソプロピルアミノ] フェノキシメチル] 桂皮酸、  
またはその非毒性塩である請求の範囲4記載のうつ病の治療および/または  
予防剤。

5 6. EP<sub>1</sub>アンタゴニストが、一般式 (I C)



- (式中、R<sup>1C</sup>は、水素原子、ハロゲン原子または-CF<sub>3</sub>であり、  
R<sup>2C</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、-OHまたは-OCH<sub>3</sub>であり、  
Z<sup>C</sup>は、酸素原子、硫黄原子、-S(O)-または-S(O)<sub>2</sub>-であり、  
10 X<sup>C</sup>は、-CH=CH-、-CF<sub>2</sub>-、-CHF-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>nC</sub>-または  
は-(CH<sub>2</sub>)<sub>pC</sub>-CH=CH-であり、  
Y<sup>C</sup>は、-CH(OH)-、-NR<sup>3C</sup>-、硫黄原子、-S(O)-、-S  
(O)<sub>2</sub>-または酸素原子であり、  
qCは0または1であり、  
15 rCは0または1であり(ただし、下記(1)、(2)または(3)の時r  
Cは0ではない：  
(1) X<sup>C</sup>が-CH=CH-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>nC</sub>-または-(CH<sub>2</sub>)<sub>pC</sub>-C  
H=CH-であり、qCが1であり、そしてAr<sup>C</sup>がイミダゾールまたはフェ  
ニルである、  
20 (2) X<sup>C</sup>が-(CH<sub>2</sub>)<sub>nC</sub>-であり、qCが1であり、nCが1であり、  
そしてAr<sup>C</sup>がハロゲン原子、メチルまたはアルコキシで置換されエチルフェ  
ニルである、

(3)  $qC$ が1であり、 $mC$ が1, 2, 3, 4, 5または6であり、そして $Ar^C$ がイミダゾールイルまたはフェニルである。)、

$mC$ は0~6であり(ただし、 $X^C$ が $-(CH_2)_{nC}-$ であり、 $qC$ が1であり、 $Y^C$ が酸素原子、硫黄原子、 $-S(O)-$ または $-S(O)_2-$ であり、

5 そして $Ar^C$ がフェニルである場合には、 $mC$ は0ではない)、

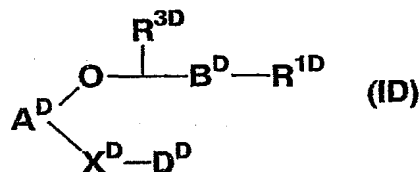
$nC$ は1~6の整数であり、

$pC$ は1~6の整数であり、

$R^{3C}$ は、水素原子または $t$ -ブチルオキシカルボニルであり、

10  $Ar^C$ は、アリール、アルキル-置換アリールまたはアリール-置換アリールである。)で示される化合物である請求の範囲1記載のうつ病の治療および/または予防剤。

7.  $EP_1$ アンタゴニストが、一般式(ID)



15 (式中、 $A^D$ は、置換されていてもよい、8~10員の二環式ヘテロアリール、5~6員ヘテロアリール、ナフチルまたはフェニルであり(ただし、結合基 $-OCH(R^{3D})-$ および $-X^D-$ は環炭素原子上で相互に1, 2の位置関係にある。)、

20  $B^D$ は、置換されていてもよい5~6員ヘテロアリール環系または置換されていてもよいフェニルであり、

$D^D$ は、置換されていてもよい、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、チエニル、フリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはフェニルであり、

$X^D$ は、式 $-(CHR^{4D})_{nD}-$ または $-(CHR^{4D})_{pD}CR^{4D}=CR^{4D}(CHR^{4D})_{qD}-$ であり、式中の $nD$ は1~3であり、かつ $pD$ および $qD$ は共に0であるか、または $pD$ および $qD$ のいずれか一方が1で他方が0であり、

- 5  $R^{1D}$ は、環 $B^D$ 上で、6員環中では結合基 $-OCH(R^{3D})-$ と1, 3または1, 4の位置関係にあり、5員環中では結合基 $-OCH(R^{3D})-$ と1, 3の位置関係にあり、かつカルボキシ、カルボキシ- $C1 \sim C3$ -アルキル、テトラゾリル、テトラゾリル- $C1 \sim C3$ -アルキル、テトロン酸、ヒドロキサム酸またはスルホン酸であるか、または
- 10  $R^{1D}$ は、式 $-CONR^{aD}R^{a1D}$  (式中、 $R^{aD}$ は水素原子または $C1 \sim C6$ -アルキルであり、 $R^{a1D}$ は水素原子、または置換されていてもよい、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C2 \sim C6$ アルキニル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル- $C1 \sim C6$ アルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル- $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル- $C$
- 15  $2 \sim C6$ アルキニル、 $C5 \sim C7$ -シクロアルケニル、 $C3 \sim C7$ -シクロアルケニル- $C1 \sim C6$ -アルキル、 $C5 \sim C7$ -シクロアルケニル- $C2 \sim C6$ -アルケニル、 $C5 \sim C7$ -シクロアルケニル- $C2 \sim C6$ -アルキニル、5~6員の飽和もしくは部分的飽和複素環により置換された $C1 \sim C3$ -アルキル、5~6員の飽和もしくは部分的飽和複素環または5~6員へ
- 20 テロアリアルであるか、

または $R^{aD}$ および $R^{a1D}$ は、それらが結合されているアミド窒素( $NR^{aD}R^{a1D}$ )と共にアミノ酸残基もしくはそのエステルを形成する。)であり、または $R^{1D}$ は、式 $-CONHSO_2R^{bD}$  (式中、 $R^{bD}$ は、置換されていてもよい、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C2 \sim C6$ アルキニル、

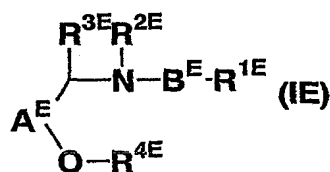
25  $C3 \sim C7$ シクロアルキル- $C1 \sim C6$ アルキル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル- $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル- $C2 \sim C6$ アルキ

ニル、C 3～C 7シクロアルケニル-C 1～C 6アルキル、C 3～C 7シクロアルケニル-C 2～C 6アルケニル、C 3～C 7シクロアルケニル-C 2～C 6アルキニル、5～6員ヘテロアリール、5～6員ヘテロアリール-C 1～C 6アルキル、フェニル、フェニル-C 1～C 6アルキル、5～6員飽和もしくは部分的飽和複素環または5～6員飽和もしくは部分的飽和複素環-C 1～C 6アルキルである。)であり、

R<sup>3D</sup>は水素原子またはC 1～C 4アルキルであり、

R<sup>4D</sup>は水素原子またはC 1～C 4-アルキルである。)で示される化合物 (ただし、4-(2-ベンジル-3-ヒドロキシ-4-ホルミルフェノキシメチル)-3-メトキシ安息香酸および4-(2-(3-フェニルプロペ-2-エン-1-イル)-3-ヒドロキシ-4-ホルミルフェノキシメチル-3-メトキシ安息香酸を除く。)、またはそれらのN-オキシド、または環硫黄のS-オキシド、それらの薬学的に認容される塩、生体内で加水分解可能なエステル、またはアミドである請求の範囲1記載のうつ病の治療および/または予防剤。

8. EP<sub>1</sub> アンタゴニストが、一般式 (IE)



(式中、A<sup>E</sup>は、置換されていてもよい下記の基である：

少なくとも2個の隣接した環炭素原子を有するフェニル、ナフチル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリルまたはチアジアゾリル (この場合には、-CH(R<sup>3E</sup>)N(R<sup>2E</sup>)B<sup>E</sup>-R<sup>1E</sup>および-O-R<sup>4E</sup>基は、環炭素原子上で相互に1, 2の位置関係に



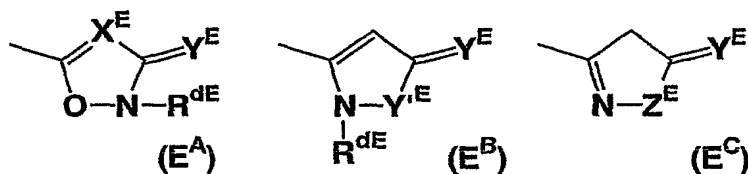
あり、かつOR<sup>4E</sup>結合基に対してオルト(—CHR<sup>3E</sup>NR<sup>2E</sup>—結合基を基準として3位)の位置の環原子は置換されていない。)、

B<sup>E</sup>は、置換されていてもよい下記の基である：

フェニル、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、チエニル、チアジアゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリダジニルまたはピリミジル、

- 5 R<sup>1E</sup>は、環B<sup>E</sup>上で—CH(R<sup>3E</sup>)N(R<sup>2E</sup>)—結合基に対して1, 3または1, 4の位置関係にあり、かつR<sup>1E</sup>は、カルボキシ、カルボキシC1～3アルキル、テトラゾリル、テトラゾリルC1～3アルキル、テトロン酸、ヒドロキサム酸、スルホン酸であるか、またはR<sup>1E</sup>は、式—CONR<sup>aE</sup>R<sup>a1E</sup>
- 10 <sup>E</sup>(R<sup>aE</sup>は水素原子またはC1～6アルキルであり、かつR<sup>a1E</sup>は水素原子、C1～6アルキル(このアルキルは、ハロゲン原子、アミノ、C1～4アルキルアミノ、ジ—C1～4アルキルアミノ、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、C1～4アルコキシまたはC1～4アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。)、C2～6アルケニル(この場合、二重結合は1
- 15 位にはない)、C2～6アルキニル(この場合、三重結合は1位にはない)、カルボキシフェニル、5～6員のヘテロシクリルC1～3アルキル、5～6員のヘテロアリールC1～3アルキル、5～6員のヘテロシクリルまたは5～6員のヘテロアリールであるか、またはR<sup>aE</sup>およびR<sup>a1E</sup>は、それらが結合しているアミド窒素(NR<sup>aE</sup>R<sup>a1E</sup>)と共にアミノ酸残基またはそのエステルを形成する。)であるか、またはR<sup>1E</sup>は、式—CONHSO<sub>2</sub>R<sup>bE</sup>(R<sup>bE</sup>
- 20 <sup>E</sup>はC1～6アルキル(このアルキルは、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、C1～4アルコキシ、アミノ、C1～4アルキルアミノ、ジ—C1～4アルキルアミノまたはC1～4アルコキシカルボニルで置換されていてもよい。)、C2～6アルケニル(この場合、二重結合は
- 25 1位にはない)、C2～6アルキニル(この場合、三重結合は1位にはない)、5～6員のヘテロシクリルC1～3アルキル、5～6員のヘテロアリールC

- 1～3アルキル、5～6員のヘテロシクリル、5～6員のヘテロアリールまたはフェニルである。)であり、 $R^{a1E}$ 中の任意のヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、場合によってはハロゲン原子、水酸基、ニトロ、アミノ、シアノ、C1～6アルコキシ、C1～6アルキルス(O)<sub>pE</sub>—(pEは0、
- 5 1または2である。)、C1～6アルキルカルバモイル、C1～4アルキルカルバモイル、ジ(C1～4アルキル)カルバモイル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～4アルコキシカルボニルアミノ、C1～4アルカノイルアミノ、C1～4アルカノイル(N—C1～4アルキル)アミノ、C1～4アルカンスルホンアミド、ベンゼンスルホンアミド、アミノスルホニル、C1～4アルキルアミノスルホニル、ジ(C1～4アルキル)アミノ
- 10 スルホニル、C1～4アルコキシカルボニル、C1～4アルカノイルオキシ、C1～6アルカノイル、ホルミルC1～4アルキル、ヒドロキシイミノC1～6アルキル、C1～4アルコキシイミノC1～6アルキルまたはC1～6アルキルカルバモイルアミノで置換されていてもよく、または、
- 15  $R^{1E}$ は、式—SO<sub>2</sub>N(R<sup>cE</sup>)R<sup>c1E</sup>(R<sup>cE</sup>は水素原子またはC1～4アルキルであり、かつR<sup>c1E</sup>は、水素原子またはC1～4アルキルである。)であるか、またはr1は、次の式E<sup>A</sup>、E<sup>B</sup>またはE<sup>C</sup>：



- で示される基であり、X<sup>E</sup>はCHまたは窒素原子であり、Y<sup>E</sup>は酸素原子または硫黄原子であり、Y'<sup>E</sup>は酸素原子またはNR<sup>dE</sup>であり、かつZ<sup>E</sup>はCH<sub>2</sub>、NR<sup>dE</sup>または酸素原子であり、この場合には1個以下の環酸素がありかつ少なくとも2個の環ヘテロ原子があり、上記式中、R<sup>dE</sup>は水素原子またはC1～4アルキルであり、
- 20

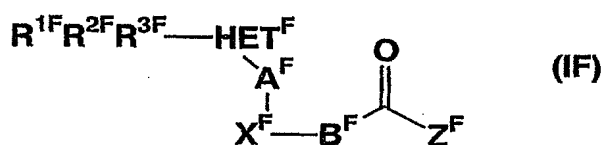
$R^{2E}$ は、水素原子、場合によっては水酸基、シアノまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよいC 1～6アルキル、C 2～6アルケニル（この場合、二重結合は1位にはない）、C 2～6アルキニル（この場合、三重結合は1位にはない。）、フェニルC 1～3アルキルまたはピリジルC 1～3アルキルであり、

$R^{3E}$ は、水素原子、メチルまたはエチルであり、

$R^{4E}$ は、置換されていてもよい、C 1～6アルキル、C 3～7シクロアルキルC 1～3アルキルまたはC 3～7シクロアルキルである。）

で示される化合物（ただし、2-〔2-メトキシベンジルアミノ〕ピリジン-5-カルボン酸、4-〔2-メトキシベンジルアミノ〕安息香酸、5-〔2, 3-ジメトキシベンジルアミノ〕-2-クロロ-3-アミノスルホニル安息香酸および5-〔2, 5-ジメトキシベンジルアミノ〕-2-ヒドロキシ安息香酸を除く。）、 $-NR^{2E}-$ のN-オキシド、環硫黄のS-オキシド、それらの薬学的に認容性の塩、生体内加水分解性エステルまたはアミドである請求の範囲1記載のうつ病の治療および／または予防剤。

9.  $EP_1$  アンタゴニストが、一般式 (IF)



（式中、 $HET^F$ は酸素原子、 $S(O)_{nF}$ および $N(O)_{mF}$ から選ばれる3個までのヘテロ原子を含んでもよい5～12員の単環、二環式の芳香族環であり、

$mF$ は0または1であり、

$nF$ は0、1または2であり、

$A^F$ は、 $-W^F-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R^{7F})-W^F-$ 、 $-W^F-C(R^7-$

$F)$   $_2-$ 、 $-CR^{7F}(OR^{20F})-$ 、 $-C(R^{7F})_2-$ 、 $-C(R^{7F})_2-C(O$   
 $R^{20F})R^{7F}-$ 、 $-C(R^{7F})_2-C(R^{7F})_2-$ 、あるいは $-CR^{7F}=CR$   
 $^{7F}-$ であり、 $W^F$ は酸素原子、 $S(O)_{nF}$ あるいは $NR^{17F}$ を表わし、

$X^F$ は5～10員の単環、二環式アリール、あるいは酸素原子、 $S(O)_n$   
 5  $F$ および $N(O)_{mF}$ から選ばれる1～3個のヘテロ原子を有する5～10員の  
 単環、二環式ヘテロアリールであり、 $R^{14F}$ および $R^{15F}$ で置換されていても  
 よく、かつ $A^F$ と $B^F$ はアリールあるいはヘテロアリールのオルト位に結合し、  
 $Y^F$ は $O$ 、 $S(O)_{nF}$ 、 $NR^{17F}$ 、単結合あるいは $-CR^{18F}=CR^{18F}-$   
 を表わし、

10  $B^F$ は $-(C(R^{18F})_2)_{pF}-Y^F-(C(R^{18F})_2)_{qF}-$ を表わし、 $p$   
 $F$ および $qF$ は、独立して0～3を表わし、 $Y$ が酸素原子、 $S(O)_{nF}$ 、 $N$   
 $R^{17F}$ 、あるいは $-CR^{18F}=CR^{18F}-$ の時、 $pF+qF$ は0～6であり、  
 $Y^F$ が単結合の時、 $pF+qF$ は1～6であり、

$Z^F$ は $OH$ 、 $NHSO_2R^{19F}$ を表わし、

15  $R^{1F}$ 、 $R^{2F}$ および $R^{3F}$ は独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキ  
 ル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルケニル- $HET^F(R^{aF})_4$   
 $-9-$ 、 $-(C(CR^{4F})_2)_{pF}SR^{5F}$ 、 $-(C(R^{4F})_2)_{pF}OR^{8F}$ 、  
 $-(C(R^{4F})_2)_{pF}N(R^{6F})_2$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $-(C(R^{4F})_2)_{pF}C$   
 $(R^{7F})_3$ 、 $-COOR^{9F}$ 、 $-CON(R^{6F})_2$ 、あるいは $-(C(R^{4F})_2)$   
 20  $pFSS(O)_{nF}R^{10F}$ を表わし、

各 $R^{4F}$ は水素原子、フッ素原子、 $CF_3$ 、低級アルキルを表わすか、あるい  
 は2つの $R^{4F}$ が一緒になって、 $O$ 、 $S(O)_{nF}$ および $N(O)_{mF}$ から選ばれ  
 る1個のヘテロ原子を有していてもよい6員までの環を表わし、

各 $R^{5F}$ は独立して低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $CF_3$ 、  
 25 低級アルキル- $HET^F$ 、低級アルケニル- $HET^F$ 、 $-(C(R^{18F})_2)_p$   
 $FPh(R^{11F})_{0-2}$ を表わし、

各 $R^{6F}$ は独立して水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $CF_3$ 、Ph、Bnを表わすか、Nに結合する2つの $R^{6F}$ が一緒になってO、 $S(O)_{nF}$ および $N(O)_{mF}$ から選ばれる追加のヘテロ原子を有していてもよい6員までの環を表わし、

- 5 各 $R^{7F}$ は独立して水素原子、フッ素原子、 $CF_3$ 、低級アルキルを表わすか、2つの $R^{7F}$ が一緒になって、O、 $S(O)_{nF}$ および $N(O)_{mF}$ から選ばれるヘテロ原子を0～2個含んでいる、3～6員の芳香族または脂肪族環を表わし、

各 $R^{8F}$ は水素原子または $R^{5F}$ を表わし、

- 10 各 $R^{9F}$ は独立して水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、PhまたはBnを表わし、

各 $R^{10F}$ は独立して低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $CF_3$ 、 $Ph(R^{11F})_{0-3}$ 、 $CH_2Ph(R^{11F})_{0-3}$ または $N(R^{6F})_2$ を表わし、

- 15 各 $R^{11F}$ は独立して低級アルキル、 $SR^{20F}$ 、 $OR^{20F}$ 、 $N(R^{6F})_2$ 、 $-COOR^{12F}$ 、 $-CON(R^{6F})_2$ 、 $-COR^{12F}$ 、CN、 $CF_3$ 、 $NO_2$ またはハロゲン原子を表わし、

各 $R^{12F}$ は独立して水素原子、低級アルキルまたはベンジルを表わし、

- 20 各 $R^{13F}$ は独立して水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、O-低級アルケニル、S-低級アルキル、 $N(R^{6F})_2$ 、 $COOR^{12F}$ 、CN、 $CF_3$ または $NO_2$ を表わし、

$R^{14F}$ および $R^{15F}$ は独立して低級アルキル、ハロゲン原子、 $CF_3$ 、 $OR^{16F}$ 、 $S(O)_{nF}R^{16F}$ または $C(R^{16F})_2OR^{17F}$ を表わし、

- 25 各 $R^{16F}$ は独立して水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、Ph、Bnまたは $CF_3$ を表わし、

各 $R^{17F}$ は独立して水素原子、低級アルキルまたはBnを表わし、

各  $R^{18F}$  は独立して水素原子、フッ素原子または低級アルキルを表わすか、  
2つの  $R^{18F}$  が一緒になって酸素原子、 $S(O)_{nF}$  および窒素原子から選ば  
れる1個のヘテロ原子を含んでいてもよい3～6員環を表わし、

各  $R^{19F}$  は独立して低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $CF_3$ 、  
5  $HET(R^{aF})_{4-9}$ 、低級アルキル- $HET(R^{aF})_{4-9}$ 、低級アルケニル- $HET(R^{aF})_{4-9}$  を表わし、

各  $R^{20F}$  は独立して水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキ  
ニル、 $CF_3$  または  $Ph(R^{13F})_2$  を表わし、

各  $R^{aF}$  は独立して以下から選ばれる基を表わす：

- 10 水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $CN$ 、 $NO_2$ 、アミノ、 $C1\sim6$  アルキル、  
 $C2\sim6$  アルケニル、 $C2\sim6$  アルキニル、 $C1\sim6$  アルコキシ、 $C2\sim6$   
アルケニルオキシ、 $C2\sim6$  アルキニルオキシ、 $C1\sim6$  アルキルアミノ、  
ジ( $C1\sim6$  アルキル) アミノ、 $CF_3$ 、 $C(O)C1\sim6$  アルキル、 $C(O)$   
 $C2\sim6$  アルケニル、 $C(O)C2\sim6$  アルキニル、 $COOH$ 、 $COO(C$   
15  $1\sim6)$  アルキル、 $COO(C2\sim6)$  アルケニルおよび  $COO(C2\sim6)$   
アルキニル (基中のアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアミノや  
ジアルキルアミノ中のアルキルは以下に示す基1～3個で置換されていても  
よい：水酸基、ハロゲン原子、アリール、 $C1\sim6$  アルコキシ、 $C2\sim6$  ア  
ルケニルオキシ、 $C2\sim6$  アルキニルオキシ、 $CF_3$ 、 $CO(C1\sim6)$  アル  
20 キル、 $CO(C2\sim6)$  アルケニル、 $CO(C2\sim6)$  アルキニル、 $COO$   
 $H$ 、 $COO(C1\sim6)$  アルキル、 $COO(C2\sim6)$  アルケニル、 $COO$   
( $C2\sim6$ ) アルキニル、 $NH_2$ 、 $NH(C1\sim6)$  アルキルおよび  $N(C1$   
 $\sim6$  アルキル) $_2$ 。)

で示される化合物またはそれらの非毒性塩である請求の範囲1記載のうつ病  
25 の治療および／または予防剤。

10. EP<sub>1</sub>アンタゴニストが、一般式 (IG)



(式中、Ar<sup>1G</sup>はアリールまたはヘテロアリールを表わし、R<sup>1G</sup>またはR<sup>3G</sup>で置換されていてもよく、

- 5 R<sup>1G</sup>はY<sup>G</sup><sub>mG</sub>-R<sup>2G</sup>、Y<sup>G</sup><sub>mG</sub>-Ar<sup>3G</sup>、ハロゲン原子、N(R<sup>5G</sup>)<sub>2</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、C(R<sup>6G</sup>)<sub>3</sub>、CON(R<sup>5G</sup>)<sub>2</sub>、S(O)<sub>nG</sub>R<sup>7G</sup>、または水酸基を表わし、

- Y<sup>G</sup>はR<sup>2G</sup>またはAr<sup>3G</sup>とAr<sup>1G</sup>間との0~4個の炭素原子と酸素、窒素、および硫黄から選ばれる1個のヘテロ原子を含んでいてもよい連結鎖を表わし、その連結鎖はCO、S(O)<sub>nG</sub>、-C=C-あるいはアセチレンを含んでいても良く、さらにR<sup>2G</sup>で置換されていてもよく、

mGは0または1を表わし、

nGは0、1または2を表わし、

- R<sup>2G</sup>は水素原子、フッ素原子、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、低級アルキルまたはヒドロキシ(C1~6)アルキルを表わすか、2つのR<sup>2G</sup>が一緒になって6員までの炭素環を表わし、それは酸素、窒素および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含んでいても良く、

Ar<sup>3G</sup>はR<sup>3G</sup>で置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールを表わし、

- 20 R<sup>3G</sup>はR<sup>4G</sup>、ハロゲン原子、ハロ(C1~6)アルキル、N(R<sup>5G</sup>)<sub>2</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、C(R<sup>6G</sup>)<sub>3</sub>、CON(R<sup>5G</sup>)<sub>2</sub>、OR<sup>4G</sup>、SR<sup>4G</sup>またはS(O)<sub>nG</sub>R<sup>7G</sup>を表わし、

R<sup>4G</sup>は水素原子、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、CHF<sub>2</sub>またはCF<sub>3</sub>を表わし、

- 25 R<sup>5G</sup>はR<sup>4G</sup>、PhまたはBnを表わすか、2つのR<sup>5G</sup>が一緒になって、炭

素原子および酸素、窒素、および硫黄原子から選ばれる2つまでのヘテロ原子を含有する6員までの環を表わし、

- 5  $R^{6G}$ は水素原子、フッ素原子、 $CF_3$ 、または低級アルキルを表わすか、2つの $R^{6G}$ が一緒になって炭素原子および酸素、窒素および硫黄原子から選ばれる0~2個のヘテロ原子を含有する6員までの環を表わし、

$R^{7G}$ は低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、 $N(R^{5G})_2$ 、 $Ph(R^{8G})_2$ または $CH_2Ph(R^{8G})_2$ を表わし、

$R^{8G}$ は $R^{4G}$ 、 $OR^{4G}$ 、 $SR^{4G}$ またはハロゲン原子を表わし、

- 10  $W^G$ は酸素、窒素および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子0~2個を含有する3~6員の連結鎖を表わし、その連結鎖は $CO$ 、 $S(O)_{mG}$ 、 $C=C$ 、アセチレンを含んでいても良く、さらに $R^{9G}$ で置換されていてもよく、

$R^{9G}$ は $R^{2G}$ 、低級アルケニル、低級アルキニル、 $OR^{4G}$ または $SR^{4G}$ を表わし、

- 15  $Ar^{2G}$ は $R^{3G}$ で置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールを表わし、

$R^{10G}$ は $R^{4G}$ 、ハロゲン原子、 $N(R^{5G})_2$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $C(R^{6G})_3$ 、 $OR^{4G}$ 、 $SR^{4G}$ または $S(O)_{nG}R^{7G}$ を表わし、

- 20  $X^G$ は $W^G$ に対して $Ar^{2G}$ にオルト位で置換する連結鎖であり、0~4個の炭素原子と酸素、窒素および硫黄原子から選ばれる1個のヘテロ原子を含有していてもよく、 $CO$ 、 $S(O)_{nG}$ 、 $C=C$ またはアセチレンを含有していても良く、さらに $R^{11G}$ で置換されていてもよく、

$R^{11G}$ は $R^{9G}$ と同じ意味を表わし、

$Q^G$ は $COOH$ 、テトラゾール、 $SO_3H$ 、ヒドロキサム酸、 $CONHSO_2$ 、 $R^{12G}$ 、および $SO_2NHCOR^{12G}$ から選ばれる基を表わし、

- 25  $R^{12G}$ は $CF_3$ 、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニルおよび $Z^GA r^{4G}$ から選ばれる基を表わし、



$Z^G$ は $R^{13G}$ で置換されていてもよいC 0～4の連結鎖であり、

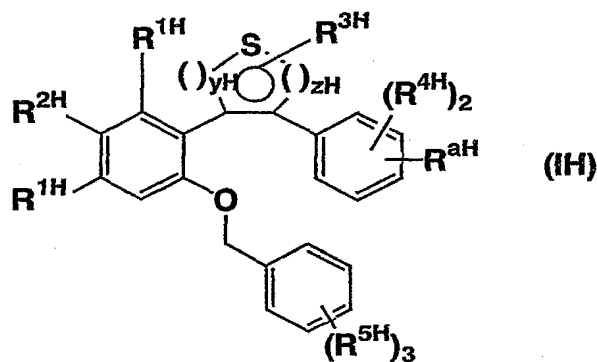
$R^{13G}$ は $R^{9G}$ と同じ意味を表わし、

$Ar^{4G}$ は $R^{14G}$ で置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリールを表わし、

5  $R^{14G}$ は $R^{10G}$ または $NHCOMe$ を表わす。）

示される化合物またはそれらの非毒性塩である請求の範囲1記載のうつ病の治療および／または予防剤。

11.  $EP_1$ アンタゴニストが、一般式 (IH)



10

(式中、 $yH$ および $zH$ は独立して0～2を表わし、 $yH + zH$ は2であり、 $R^{aH}$ は

1) 以下の(a)～(n)から選ばれるヘテロアリール:

(a) フリル、(b) ジアジニル、トリアジニルまたはテトラジニル、(c) イミダゾリル、(d) イソキサゾリル、(e) イソチアゾリル、(f) オキサジアゾリル、(g) オキサゾリル、(h) ピラゾリル、(i) ピロリル、(j) チアジアゾリル、(k) チアゾリル、(l) チエニル、(m) トリアゾリル、(n) テトラゾリル (これらのヘテロアリールは $R^{11H}$  およびC 1～4アルキルから選ばれる1以上の基によって置換されていてもよい)、

20 2)  $-COR^{6H}$ 、

- 3)  $-NR^{7H}R^{8H}$ 、  
 4)  $-SO_2R^{9H}$ 、  
 5) 水酸基、  
 6) 1以上の $R^{11H}$ で置換されていてもよいC1～6アルコキシ、または  
 5 7) 1以上の $R^{11H}$ で置換されていてもよいC1～6アルキル、C2～6アルケニルまたはC3～6シクロアルキル（これらは、さらに以下の(a)～(h)から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい：  
 (a)  $-COR^{6H}$ 、(b)  $-NR^{7H}R^{8H}$ 、(c)  $-SO_2R^{9H}$ 、(d) 水酸基、  
 (e) C1～6アルコキシあるいはハロC1～6アルコキシ、および(f)  
 10 ヘテロアリール) であり、

$R^{aH}$ は一般式IH中に示されるチエニル基に対して1, 3または1, 4の位置関係でフェニルに結合し、

$R^{1H}$ 、 $R^{2H}$ 、 $R^{3H}$ 、 $R^{4H}$ および $R^{5H}$ はそれぞれ独立して、

- 1) 水素原子、  
 15 2) ハロゲン原子、  
 3) C1～6アルキル、  
 4) C1～6アルコキシ、  
 5) C1～6アルキルチオ、  
 6) ニトロ、  
 20 7) カルボキシ、および  
 8) CN

から選ばれる基を表わし、3)～5)の基は1個以上の $R^{11H}$ で置換されていてもよく、

- $R^{6H}$ は水素原子、水酸基、C1～6アルキル、C1～6アルコキシおよび  
 25  $NR^{7H}R^{8H}$ から選ばれる基であり、前記C1～6アルキルまたはC1～6アルコキシは1個以上の $R^{11H}$ で置換されていてもよく、

$R^{7H}$ および $R^{8H}$ は

- 1) 水素原子、
- 2) 水酸基、
- 3)  $SO_2$   $R^{9H}$ 、
- 5 4) C 1～6 アルキル、
- 5) C 1～6 アルコキシ、
- 6) フェニル、
- 7) ナフチル、
- 8) フリル、
- 10 9) チエニル、および
- 10) ピリジル

から選ばれる基を表わし、4)～5)の基は1個以上の $R^{11H}$ で置換されていてもよく、6)～10)の基は $R^{11H}$ およびC 1～4 アルキルから選ばれる1個以上の基で置換されていてもよく、

15  $R^{9H}$ は

- 1) 水酸基、
- 2)  $N(R^{10H})_2$ 、
- 3) 1個以上の $R^{11H}$ で置換されていてもよいC 1～6 アルキル、
- 4) フェニル、
- 20 5) ナフチル、
- 6) フリル、
- 7) チエニル、および
- 8) ピリジル

から選ばれる基を表わし、4)～8)の基は $R^{11H}$ およびC 1～4 アルキルから選ばれる1個以上の基で置換されていてもよく、

25

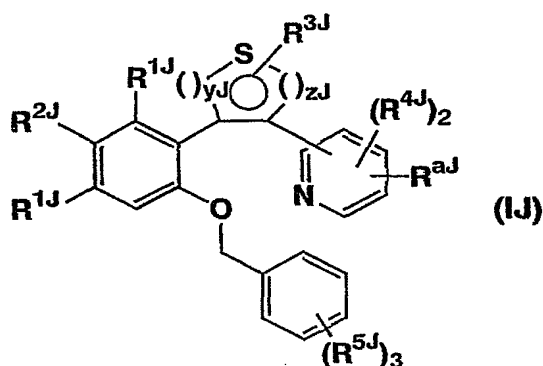
$R^{10H}$ は水素原子またはC 1～6 アルキルを表わし、

$R^{11H}$ はハロゲン原子、水酸基、C 1～3アルコキシ、ニトロ、N ( $R^{10H}$ )<sub>2</sub>およびピリジルからなる基を表わす。

で示される化合物、それらの薬学的に許容されうる塩、水和物またはエステルである請求の範囲 1 記載のうつ病の治療および／または予防剤。

5

12. EP<sub>1</sub>アンタゴニストが、一般式 (I J)



(式中、 $y J$  および  $z J$  は独立して 0～2 を表わし、 $y J + z J$  は 2 であり、 $R^{aJ}$  は

10 1) 以下の (a)～(n) から選ばれるヘテロアリール:

(a) フリル、(b) ジアジニル、トリアジニルまたはテトラジニル、(c) イミダゾリル、(d) イソキサゾリル、(e) イソチアゾリル、(f) オキサジアゾリル、(g) オキサゾリル、(h) ピラゾリル、(i) ピロリル、(j) チアジアゾリル、(k) チアゾリル、(l) チエニル、(m) トリアゾリル、(n)

15 テトラゾリル(これらのヘテロアリールは 1～3 個の  $R^{11G}$  および C 1～4 アルキルから選ばれる基によって置換されていてもよい)、

2)  $-COR^{6J}$ 、

3)  $-NR^{7J}R^{8J}$ 、

4)  $-SO_2R^{9J}$ 、

20 5) 水酸基、

6) 1～3個の $R^{11J}$ で置換されていてもよいC1～6アルコキシ、および  
 7) 1～3個の $R^{11J}$ で置換されていてもよいC1～6アルキル、C2～6アルケニルまたはC3～6シクロアルキル（これらは、さらに以下の(a)～(f)から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよい：

- 5 (a)  $-\text{COR}^{6J}$ 、(b)  $-\text{NR}^{7J}\text{R}^{8J}$ 、(c)  $-\text{SO}_2\text{R}^{9J}$ 、(d) 水酸基、  
 (e) C1～6アルコキシあるいはハロC1～6アルコキシ、および(f) ヘテロアリール) であり、

$R^{aJ}$ は一般式IJ中に示されるチエニル基に対して1, 3または1, 4の関係でピリジンに結合し、

- 10  $R^{1J}$ 、 $R^{2J}$ 、 $R^{3J}$ 、 $R^{4J}$ および $R^{5J}$ はそれぞれ独立して、

- 1) 水素原子、
- 2) ハロゲン原子、
- 3) C1～6アルキル、
- 4) C1～6アルコキシ、
- 15 5) C1～6アルキルチオ、
- 6) ニトロ、
- 7) カルボキシ、および
- 8) CN

- から選ばれる基を表わし、3)～5)の基は1以上の $R^{11J}$ で置換されていてもよく、
- 20

$R^{6J}$ は水素原子、水酸基、C1～6アルキル、C1～6アルコキシおよび $\text{NR}^{7J}\text{R}^{8J}$ から選ばれる基であり、C1～6アルキルまたはC1～6アルコキシは1以上の $R^{11J}$ で置換されていてもよく、

$R^{7J}$ および $R^{8J}$ は

- 25 1) 水素原子、  
 2) 水酸基、

- 3)  $\text{SO}_2 \text{R}^{9J}$ 、  
 4) C 1～6 アルキル、  
 5) C 1～6 アルコキシ、  
 6) フェニル、  
 5 7) ナフチル、  
 8) フリル、  
 9) チエニル、および  
 10) ピリジル  
 から選ばれる基を表わし、4)～5) の基は1～3 個の  $\text{R}^{11J}$  で置換されてい  
 10 てもよく、6)～10) の基は1～3 個の  $\text{R}^{11J}$  および C 1～4 アルキルから  
 選ばれる基で置換されていてもよく、

$\text{R}^{9J}$  は

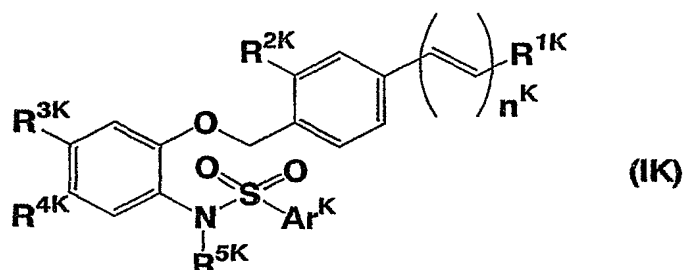
- 1) 水酸基、  
 2)  $\text{N}(\text{R}^{10J})_2$ 、  
 15 3) 1～3 個の  $\text{R}^{11J}$  で置換されていてもよい C 1～6 アルキル、  
 4) フェニル、  
 5) ナフチル、  
 6) フリル、  
 7) チエニル、および  
 20 8) ピリジル  
 から選ばれる基を表わし、4)～8) の基は1 以上の  $\text{R}^{11J}$  および C 1～4 ア  
 ルキルから選ばれる基で置換されていてもよく、

$\text{R}^{10J}$  は水素原子または C 1～6 アルキルを表わし、

- $\text{R}^{11J}$  はハロゲン原子、水酸基、C 1～3 アルコキシ、ニトロ、 $\text{N}(\text{R}^{10J})_2$  およびピリジルからなる基を表わす。) で示される化合物、またはそれらの  
 25 薬学的に許容できる塩、水和物またはエステルである請求の範囲 1 記載のう

つ病の治療および／または予防剤。

13. EP<sub>1</sub>アンタゴニストが、一般式 (IK)



- 5 (式中、R<sup>1K</sup>は、COOH、ヒドロキシメチル、5-テトラゾリル、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジゾリル、または5-オキソ-1, 2, 4-チアジゾリルを表わし、

R<sup>2K</sup>は、水素原子、メチル、メトキシまたはクロロを表わし、

- 10 R<sup>3K</sup>およびR<sup>4K</sup>は、(1)メチルおよびメチル、(2)メチルおよびクロロ、(3)クロロおよびメチル、(4)トリフルオロメチルおよび水素原子の組み合わせを表わすか、またはR<sup>3K</sup>およびR<sup>4K</sup>が結合している炭素原子と一緒に、(5)シクロペンテン、(6)シクロヘキセンまたは(7)ベンゼン環を構成し、

- 15 R<sup>5K</sup>は、イソプロピル、イソブチル、2-メチル-2-プロペニル、シクロプロピルメチル、メチル、エチル、プロピル、2-プロペニルまたは2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルを表わし、

Ar<sup>K</sup>は、メチル基が置換していてもよいチアゾリル、ピリジルまたは、5-メチル-2-フリルを表わし、

- 20 n<sup>K</sup>は、0または1を表わす (R<sup>1K</sup>が5-テトラゾリル、5-オキソ-1, 2, 4-オキサジゾリルまたは5-オキソ-1, 2, 4-チアジゾリルである場合は、0を表わす。))

で示されるN-フェニル-アリアルスルホニルアミド化合物、そのアルキルエステルまたはその非毒性塩である請求の範囲1記載のうつ病の治療および

／または予防剤。

14. EP<sub>1</sub>アンタゴニストが、

- (1) 4- [2- [N-イソプロピル-N- (5-メチル-2-フリルスル  
5 フォニル) アミノ] -5-トリフルオロメチルフェノキシメチル] 安息香  
酸、
- (2) 4- [2- [N-イソブチル-N- (5-メチル-2-フリルスル  
フォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安息香酸、
- (3) 3-メチル-4- [2- [N-イソブチル-N- (5-メチル-2  
10 -フリルスルフォニル) アミノ] -4, 5-ジメチルフェノキシメチル] 安  
息香酸、
- (4) 4- [6- [N-イソブチル-N- (5-メチル-2-フリルスル  
フォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂皮酸、
- (5) 3-メチル-4- [6- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2  
15 -チアゾリルスルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 桂  
皮酸、
- (6) 4- [4, 5-ジメチル-2- [N- (5-メチル-2-フリルス  
ルフォニル) -N-プロピルアミノ] フェノキシメチル] 安息香酸、
- (7) 4- [6- [N-イソブチル-N- (4-メチル-2-チアゾリル  
20 スルフォニル) アミノ] インダン-5-イルオキシメチル] 安息香酸、その  
非毒性塩、またはそのエステルである請求の範囲13記載のうつ病の治療お  
よび／または予防剤。

15. 4- [5-トリフルオロメチル-2- [N- (5-メチル-2-フ  
25 リルカルボニル) -N-イソプロピルアミノ] フェノキシメチル] 桂皮酸ま  
たはその非毒性塩。



16. EP<sub>1</sub>アンタゴニストと抗不安薬との組み合わせからなる請求項1記載のうつ病の治療および／または予防剤。
- 5 17. EP<sub>1</sub>アンタゴニストと抗うつ薬との組み合わせからなる請求項1記載のうつ病の治療および／または予防剤。
18. EP<sub>1</sub>アンタゴニストと抗コリン薬との組み合わせからなる請求項1記載のうつ病の治療および／または予防剤。
- 10 19. EP<sub>1</sub>アンタゴニストとセロトニン拮抗薬との組み合わせからなる請求項1記載のうつ病の治療および／または予防剤。
- 15 20. EP<sub>1</sub>アンタゴニストとセロトニン作動薬との組み合わせからなる請求項1記載のうつ病の治療および／または予防剤。
21. EP<sub>1</sub>アンタゴニストとカルシウム拮抗薬との組み合わせからなる請求項1記載のうつ病の治療および／または予防剤。
- 20 22. EP<sub>1</sub>アンタゴニストとホスホジエステラーゼ阻害剤との組み合わせからなる請求項1記載のうつ病の治療および／または予防剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02359

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/341, 31/426, 31/4402, 31/4406, 31/41, 31/427, 31/4439, 31/4245, C07D307/64, 277/36, 213/71, 403/12, 417/12, 401/12, 413/12, 405/12, A61P43/00, 25/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/341, 31/426, 31/4402, 31/4406, 31/41, 31/427, 31/4439, 31/4245, C07D307/64, 277/36, 213/71, 403/12, 417/12, 401/12, 413/12, 405/12, A61P43/00, 25/24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 11-322709 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 November, 1999 (24.11.99), Par. No. [0007] (Family: none)	1,16-22
A	TAYO, Fola M., Tricyclic antidepressants antagonize prostaglandin(PG) E2-induced contractions of the guinea pig ileum and hypomotility in the mouse, Experientia, 1985, Vol.41, No.4, pages 474 to 476	1,16-22
A	MANKU, M. S. et al., Chloroquine, quinine, procaine, quinidine, tricyclic antidepressants, and methylxanthines as prostaglandin agonists and antagonists, Lancet, 1976, Vol.2, No.7995, pages 1115 to 1117	1,16-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 07 June, 2002 (07.06.02)	Date of mailing of the international search report 25 June, 2002 (25.06.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02359

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 878465 A2 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 November, 1998 (18.11.98), Full text & JP 11-29548 A & JP 2000-103778 A	2, 3
A X	EP 947500 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 October, 1999 (06.10.99), Claims; example 59(1) & WO 98/27053 A1	4, 5 15
A	EP 512400 A1 (Searle, G. D., and Co.), 11 November, 1992 (11.11.92), Full text & WO 92/19617 A2	6
A	EP 778821 A1 (Zeneca Ltd.), 18 June, 1997 (18.06.97), Full text & WO 96/06822 A1	7
A	EP 835246 A1 (Zeneca Ltd.), 15 April, 1998 (15.04.98), Full text & JP 11-508878 A	8
A	EP 1071648 A1 (Merck Frosst Canada & Co.), 31 January, 2001 (31.01.01), Full text & JP 2002-506851 A	9
A	WO 00/20371 A1 (Merck Frosst Canada & Co.), 13 April, 2000 (13.04.00), Full text & EP 1119542 A1	10
P, A	WO 01/19814 A2 (Merck Frosst Canada & Co.), 22 March, 2001 (22.03.01), Full text & US 6369084 B1	11
P, A	WO 01/19819 A2 (Merck Frosst Canada & Co.), 22 March, 2001 (22.03.01), Full text & US 6369082 B1	12
A	WO 00/69465 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 November, 2000 (23.11.00), Full text (Family: none)	13, 14

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/341, 31/426, 31/4402, 31/4406; 31/41, 31/427, 31/4439, 31/4245, C07D307/64, 277/36, 213/71, 403/12; 417/12, 401/12, 413/12, 405/12, A61P43/00, 25/24

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/341, 31/426, 31/4402, 31/4406, 31/41, 31/427, 31/4439, 31/4245, C07D307/64, 277/36, 213/71, 403/12, 417/12, 401/12, 413/12, 405/12, A61P43/00, 25/24

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992  
 日本国公開実用新案公報 1971-1992  
 日本国登録実用新案公報 1994-1996  
 日本国実用新案登録公報 1996-2002

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 11-322709 A (小野薬品工業株式会社) 1999. 11. 24 第【0007】段落 (ファミリーなし)	1, 16-22
A	TAYO, Fola M., Tricyclic antidepressants antagonize prostaglandin (PG) E2-induced contractions of the guinea pig ileum and hypomotility in the mouse, Experientia, 1985, Vol. 41, No 4, pages 474-476	1, 16-22

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.06.02

国際調査報告の発送日

25.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JPO)  
 郵便番号100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岩下 直人

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	MANKU, M. S. et al., Chloroquine, quinine, procaine, quinidine, tricyclic antidepressants, and methylxanthines as prostaglandin agonists and antagonists, Lancet, 1976, Vol.2, No.7995, pages 1115-1117	1, 16-22
A	EP 878465 A2 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) 1998. 11. 18 全文 & JP 11-29548 A & JP 2000-103778 A	2, 3
A	EP 947500 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) 1999. 10. 06	4, 5
X	Claims, Example 59(1) & WO 98/27053 A1	15
A	EP 512400 A1 (Searle, G. D., and Co.) 1992. 11. 11 全文 & WO 92/19617 A2	6
A	EP 778821 A1 (Zeneca Limited) 1997. 06. 18 全文 & WO 96/06822 A1	7
A	EP 835246 A1 (Zeneca Limited) 1998. 04. 15 全文 & JP 11-508878 A	8
A	EP 1071648 A1 (Merck Frosst Canada & Co.) 2001. 01. 31 全文 & JP 2002-506851 A	9

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/20371 A1 (Merck Frosst Canada & Co.), 2000. 04. 13 全文 & EP 1119542 A1	10
PA	WO 01/19814 A2 (Merck Frosst Canada & Co.) 2001. 03. 22 全文 & US 6369084 B1	11
PA	WO 01/19819 A2 (Merck Frosst Canada & Co.) 2001. 03. 22 全文 & US 6369082 B1	12
A	WO 00/69465 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) 2000. 11. 23 全文 (ファミリーなし)	13, 14

